

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/088073 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 311/21, 311/29, C07D 213/56, C07C 311/08, C07D 233/64, 235/16, 307/54, 277/30, 215/14, 231/12, A61K 31/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/04138

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. April 2002 (13.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 21 003.5 28. April 2001 (28.04.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: BRENDL, Joachim; Landgrabenstrasse 23, 61118 Bad Vilbel (DE). PIRARD, Bernard; Eckenheimer Landstrasse 39, 60318 Frankfurt (DE). PEUKERT, Stefan; Heiligkreuzgasse 9a, 60313 Frankfurt (DE). KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29, 65474 Bischofshausen (DE). HEMMERLE, Horst; 8681 Jaffa Court E. Drive, Apt. #22, Indianapolis, IN 46240 (US).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

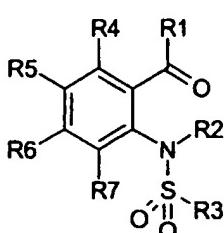
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, THEIR USE AS ANTIARRHYTHMIA AGENTS, AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THEREOF

(54) Bezeichnung: ANTHRANILSÄUREAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS ANTIARRHYTHMIKA SOWIE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN DAVON



(57) Abstract: The invention relates to anthranilic acid amides, to a method for the production thereof, to their use as a medicament, and to pharmaceutical preparations containing these anthranilic acid amides. The anthranilic acid amides consist of compounds of formula (I) in which R(1) to R(7) have the meanings as cited in the claims, act upon the Kv1.5 potassium channel, and inhibit a potassium stream described as an "ultra-rapidly activating delayed rectifier" in the human cardiac atrium. The compounds are therefore especially suited as novel antiarrhythmic active substances, particularly for treating and preventing atrial arrhythmias, e.g. atrial fibrillation AF or atrial flutter.

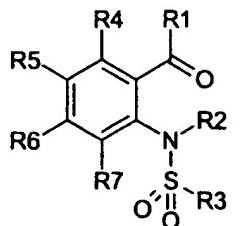
(57) Zusammenfassung: Anthranilsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen Verbindungen der Formel I, in der R(1) bis (R7) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, wirken auf den Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als "ultra-rapidly activating delayed rectifier" bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof. Sie sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Propylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhofflimmern (atriales Flattern).

Beschreibung

ANTHRANILSÄUREAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS ANTIARRHYTHMIKA SOWIE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN DAVON

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



- 10 worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6) und R(7) die im folgenden angegebenen Bedeutungen haben, ihre Herstellung und ihre Verwendung, insbesondere in Arzneimitteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind bisher nicht bekannt. Sie 15 wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als „ultra-rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof. Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhof-Flimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern (atriales Flattern).

20

Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den 25 USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrittsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur

Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte

- 5 „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T. J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 10 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K⁺-Ströme, die über verschiedene K⁺-Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" I_K zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: I_{Kr}, I_{KS} und I_{Kur}.

15

Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z. B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal I_{Kr}, der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikels als auch im Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei

- 20 geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die I_{Kr}-Blocker ein Nachlassen 25 der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden Komponente (I_{KS}) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren

- 30 Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit I_{KS}-Kanalblockern bekannt sind.

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier IK_{ur} (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des IK_{ur} -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im

- 5 Vergleich zur Inhibierung von IK_r bzw. IK_s eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, dass der positive Effekt einer Blockade des IK_{ur} gerade unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation
- 10 besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, *Cardiovascular Research* 1999, 42, 477-489: „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model“).

Im Gegensatz zu IK_r und IK_s , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt

- 15 der IK_{ur} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des IK_{ur} -Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_r oder IK_s das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, *Circ. Res.* 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, *Circ. Res.* 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K⁺-Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, *J. Physiol.* 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).
- 20

- 25 Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des IK_{ur} -Stroms bzw. Kv1.5-Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der
- 30 Substanzen dar.

In WO 98 04 521 und WO 99 37 607 werden Aminoindane und Aminotetrahydronaphtaline als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Ebenfalls als Kv1.5-Blocker werden strukturell verwandte Aminochromane in WO 00 12 077 beansprucht. In der Anmeldung WO 99 62 891 werden

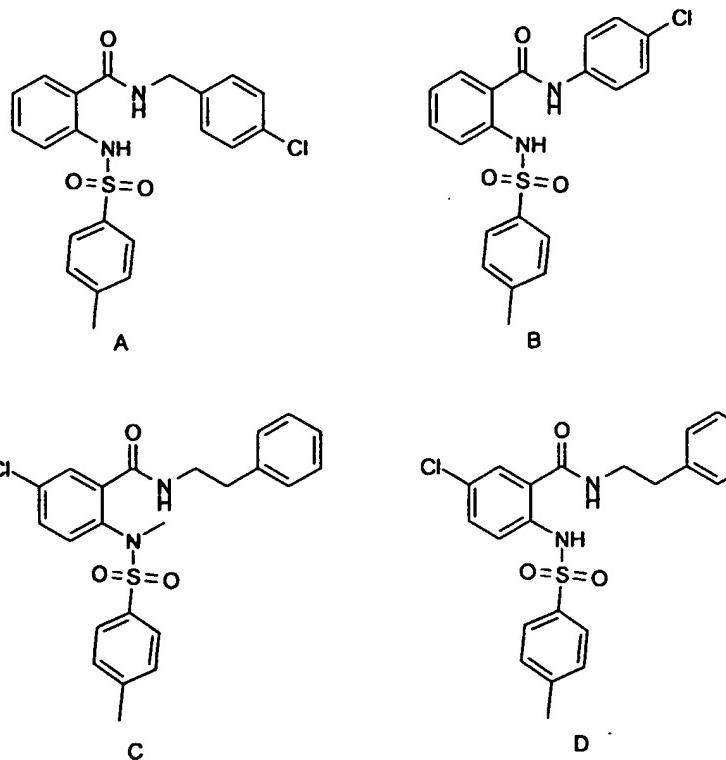
- 5 Thiazolidinone beansprucht die ebenfalls den Kaliumkanal blockieren. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des IK_{ur} wirken sollen. Die gleichen Verbindungen wurden ursprünglich jedoch auch als Immunsuppressiva beschrieben (WO 96 25 936). Alle in oben
10 genannten Anmeldungen beschriebenen Verbindungen sind strukturell völlig andersartig als die erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung. Von allen in den oben genannten Anmeldungen beanspruchten Verbindungen sind uns keine klinischen Daten bekannt. Da erfahrungsgemäß nur ein geringer Teil von Wirkstoffen aus der präklinischen Forschung erfolgreich alle klinischen Hürden bis zum
15 Medikament übersteht, besteht weiterhin ein Bedarf an neuen aussichtsreichen Substanzen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Anthranilsäureamide der Formel I potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind.

- 20 Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern.
- 25 Die Verbindungen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus (Kardioversion). Darüber hinaus reduzieren die Substanzen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).
- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bisher nicht bekannt. Einige strukturell verwandte Verbindungen sind in den nachfolgend diskutierten Publikationen beschrieben.

So wurden z.B. die Verbindungen A und B in FEBS Letters 421 (1981) 217-220 als Serin-Protease-Hemmer erwähnt. Die Verbindungen C und D sowie ähnliche Derivate sind in J. Med. Chem. 11 (1968) 777-787 beschrieben als Vorstufen für die Synthese von Tetrahydroisochino[2,1-d][1,4]benzodiazepinen.

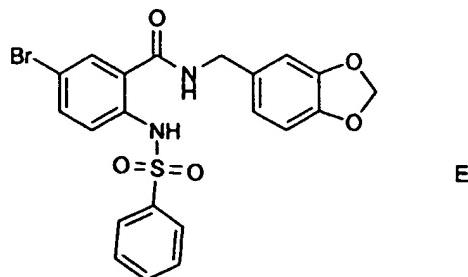
5



Die Europäische Patentanmeldung EP-OS 0 686 625 beschreibt
Anthraniolsäurederivate und deren Anwendung als cGMP-Phosphodiesterase-

- 10 Inhibitoren. Die meisten dort exemplarisch beschriebenen 144 Verbindungen unterscheiden sich von den Verbindungen der Formel I unter anderem durch den Ersatz der Sulfonylgruppe gegen eine Carbonylgruppe. Lediglich 3 der Beispiele enthalten ebenfalls eine Sulfonylaminosubstitution, von denen die Verbindung E (Beispiel 135 in EP-OS 0 686 625) den Verbindungen in dieser Anmeldung strukturell 15 am nächsten kommt. Als mögliche Indikationen für die beanspruchten Verbindungen sind ischämische Herzerkrankungen, Angina pectoris, Hypertension, pulmonare Hypertension, Herzversagen und Asthma genannt. Hierdurch wird in keiner Weise eine

Verwendbarkeit von diesen oder ähnlichen Verbindungen als Antiarrhythmika nahegelegt.



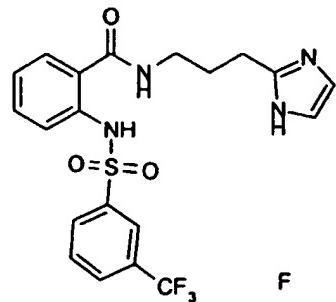
5

Die Europäische Patentanmeldung EP-OS 0 947 500 beansprucht eine große, teilweise heterogene, Menge von Verbindungen, die als Prostaglandin E2 Antagonisten oder Agonisten wirken sollen. Die meisten der dort enthaltenen Anthranilsäurederivate unterscheiden sich von den Verbindungen dieser Anmeldung unter anderem durch das Vorhandensein einer freien Carbonsäurefunktion.

10

Die Europäische Patentanmeldung EP-OS 0 491 525 beschreibt Anthranilsäureamide mit verschiedenen 5-Ring-Heterocyclen in der Seitenkette, wie z. B. die Verbindung F, und deren Anwendung zur Behandlung der Diabetes.

15

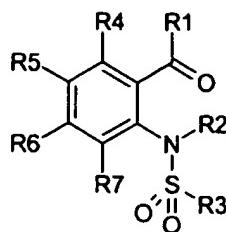


Bei keiner dieser genannten Publikationen ist eine Kaliumkanal blockierende Wirkung

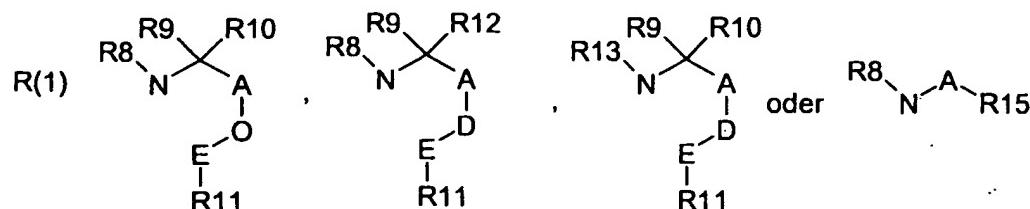
genannt, so dass die Wirkung der strukturell verwandten Verbindungen der Formel I nicht erwartet werden konnte.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten:



5

A $-C_nH_{2n}-$;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

O Sauerstoff;

10 D eine Bindung oder Sauerstoff;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(8) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder C_pH_{2p} -R(14);

p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

15 R(14) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe,
 $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

20 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

5 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyrimidyl,

wobei Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Pyrimidyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

15 R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14');

25 p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(14') Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Tetrahydrofuranyl,

Tetrahydropyranyl, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

5 R(3) Alkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
Phenyl oder Naphthyl,

wobei Phenyl oder Naphthyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1,
2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,
Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

10 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂,
CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

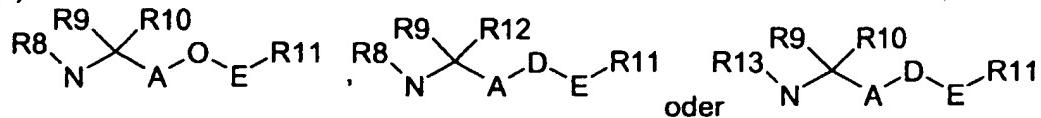
15 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
und Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

20

R(1)



A -C_nH_{2n}-;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

O Sauerstoff;

25 D eine Bindung oder Sauerstoff;

E -C_mH_{2m}-;

m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(8) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder C_pH_{2p}-R(14);

p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(14) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,

5 CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

10 R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

15 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

20 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe,
NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
und Methylsulfonylamino;

R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-
25 Atomen, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) C_pH_2p -R(14');

p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(14') Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Tetrahydropyranlyl,
Tetrahydrofuryl, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe,
 $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,
wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,
 CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit
1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

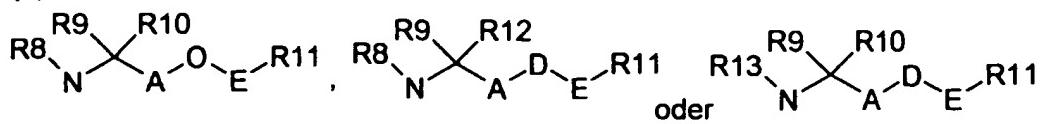
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, NO_2 ,
CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
und Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

25

R(1)



A $-C_nH_{2n-}$:

n 0, 1, 2 oder 3;

- O Sauerstoff;
- D eine Bindung oder Sauerstoff;
- E $-C_mH_{2m-}$;
m 0, 1, 2 oder 3;
- 5 R(8) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
- R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
- R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,
10 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15 R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
20 CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) C_pH_{2p}-R(14');
- 25 p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- R(14') Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranly, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
30 CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,

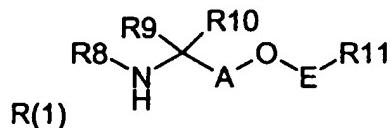
5 wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,
CF₃, OCF₃, NO₂, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

10 R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂,
CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;

15 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:



20

A -C_nH_{2n}-;

n = 0, 1 oder 2;

O Sauerstoff;

E -C_mH_{2m}-;

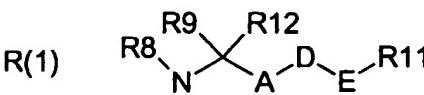
25 m 0 oder 1;

R(8) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(10) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen

R(11) Phenyl,

- wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(2) Wasserstoff;
- R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,
wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃,
- 10 OCF₃, COMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(4), R(5), R(6) und R(7)
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 15 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- 20 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:
- R(1) 
- 25 A -C_nH_{2n}-;
n 0, 1 oder 2;
- D eine Bindung oder Sauerstoff;
- E -C_mH_{2m}-;
m 0 oder 1;
- 30 R(8) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(11) Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl;

10 R(2) Wasserstoff;

R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, COMe, CONH₂, COOMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

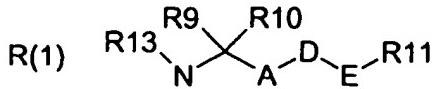
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder

20 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Des weiteren ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

25



A -C_nH_{2n}-;

n 0, 1 oder 2;

30 D eine Bindung oder Sauerstoff;

- E $-C_mH_{2m};$
 m = 0 oder 1;
- R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(10) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
- 5 R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl,
 wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,
 Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,

10 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) C_pH_{2p}-R(14');
 p 0, 1, 2, 3 oder 4;

R(14') Aryl oder Heteroaryl,
 wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert

15 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
 bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂,
 COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2,
 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
 und Methylsulfonylamino;

20 R(2) Wasserstoff;

R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,
 wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃,
 OCF₃, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-

25 Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) und R(7)
 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe,
 CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder

30 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
 Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_nH_{2n}, C_mH_{2m} und C_pH_{2p}. Alkylreste und Alkylenreste

- 5 können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B.
- 10 Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.

Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis

- 15 7 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Cycloheptyl usw.

- Als Heteroarylreste gelten insbesondere 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die
- 30 entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Besonders bevorzugt sind die Heteroaromaten Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

- Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-
5 Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Aryl steht für Phenyl und 2- oder 3-Naphthyl.

- Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert
10 sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position, trisubstituierte in
der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position. Entsprechendes gilt
sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heteroaromaten, den Naphthyl, Thiophen-
oder den Furylrest.
15 Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder
verschieden sein.

- Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische
Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die
20 entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung,
insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen
der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen,
beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als
Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze,
25 z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet
werden. Bei Verbindungen der Formel I, bei denen R2 Wasserstoff bedeutet, ist z.B.
eine Deprotonierung der Sulfonamidfunktion unter Bildung eines Natriumsalzes
möglich. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h.
30 protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische
Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen
Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden,
beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate,

Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten

- 5 werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in

- 10 stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder
15 Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches
20 nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfasst die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren

- 25 herstellbar, von denen einige Beispiele unten als Schema 1 oder 2 skizziert sind. Die hierbei verwendeten Reste R(1) bis R(7) sind jeweils wie oben angegeben definiert.

- Gemäß Schema 1 können erfindungsgemäße Verbindungen beispielsweise hergestellt werden, indem zunächst eine Aminocarbonsäure der Formel II in einem Lösungsmittel
30 wie Wasser, Pyridin oder einem Ether in Gegenwart einer Base mit einem Sulfonylchlorid der Formel R(3)-SO₂-Cl oder einem Sulfonsäureanhydrid umgesetzt wird. Als Base kommen anorganische Basen wie zum Beispiel Natriumcarbonat oder

Kaliumhydroxid oder organische Basen wie zum Beispiel Pyridin oder Triethylamin in Betracht.

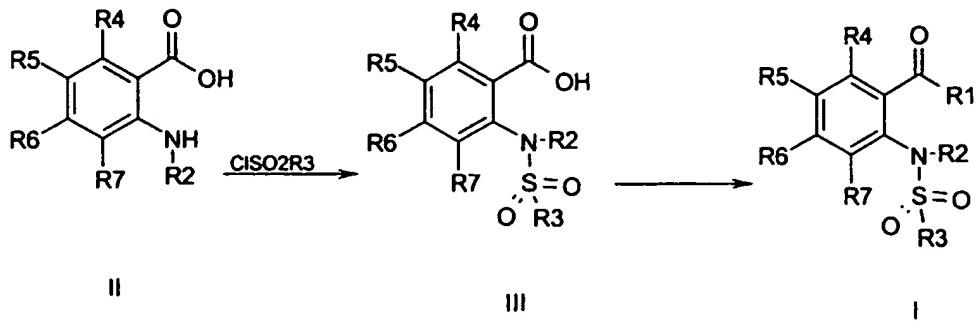
Die erhaltene Sulfonylaminocarbonsäure der Formel III kann dann zum Beispiel durch

- 5 Umsetzung mit einem Chlorierungsagenten wie zum Beispiel Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel zu einem Säurechlorid aktiviert werden und dann mit einem Amin der Formel H-R1 zu den Titelverbindungen der Formel I umgesetzt werden. Die Aktivierung der Carbonsäuregruppe in der Verbindung der Formel III kann aber auch auf andere Art 10 erfolgen, zum Beispiel durch eine der zahlreichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, die in der Peptidchemie zur Knüpfung von Amidbindungen angewandt werden, zum Beispiel durch Überführung in ein gemischtes Anhydrid oder einen aktivierten Ester oder unter Verwendung eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid.

15

Die Umsetzung der aktivierte Sulfonylaminocarbonsäure mit einem Amin der Formel H-R1 wird vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Pyridin, Tetrahydrofuran oder Toluol ohne Zusatz oder unter Zusatz einer inerten Hilfsbase, zum Beispiel eines tertiären Amins oder von Pyridin, durchgeführt.

20



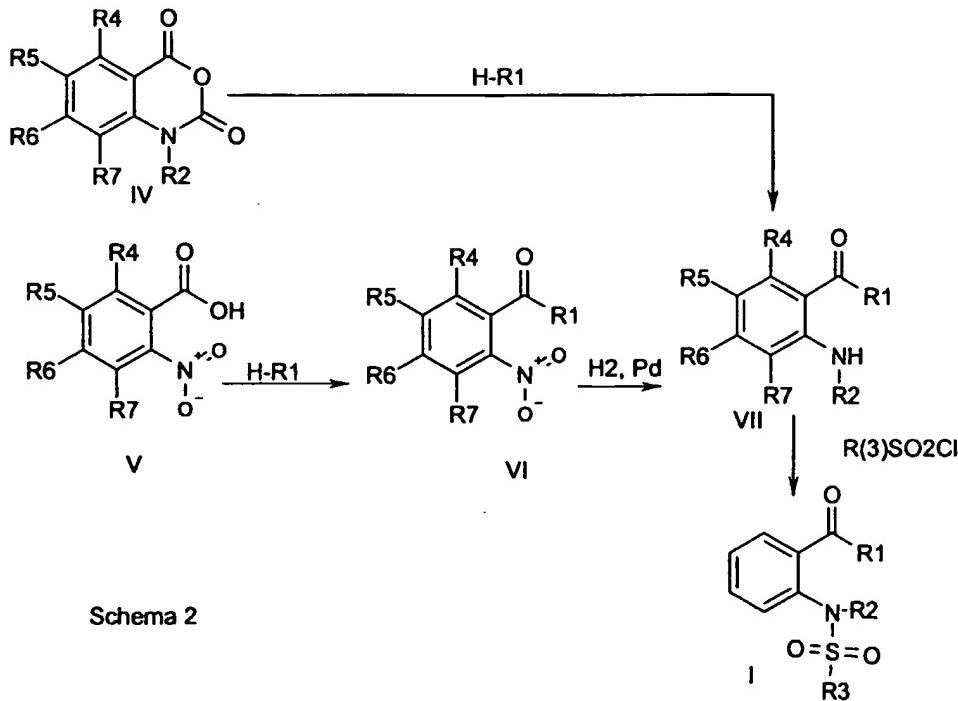
Schema 1

Alternativ können gemäß Schema 2 auch zunächst die Anhydride der Formel IV mit

- 25 einem Amin der Formel H-R1 zu einem o-Aminobenzamid der Formel VII umgesetzt werden, aus dem dann durch Umsetzung mit einem Sulfonsäurechlorid der Formel

R(3)SO₂Cl eine Verbindung der Formel I erhalten wird. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von Zwischenprodukten der Formel VII, bei denen R(2) Wasserstoff bedeutet, besteht in der Amidierung einer o-Nitrobenzoesäure der Formel V mit einem Amin der Formel HNR(1)R(2) gefolgt von Reduktion der Nitrogruppe zum Amin.

5



Schema 2

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

- 10 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre

physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung

- 5 pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete
- 10 Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.
- 15

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

30 Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So

sind in der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislauftaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-

Kreislauferkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in

- 5 Frage, wie beispielsweise IK_S - oder IK_T -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten, K^+ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie Na^+/H^+ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten,
- 10 Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten

- 15 Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als
- 20 Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B.
- 25 Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion

- 30 gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel

kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

5

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem

10 Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

15

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der

20 jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren

25 Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine

30 parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

Experimenteller Teil

Liste der Abkürzungen

5

DMAP 4-Dimethylaminopyridin

DMF N,N-Dimethylformamid

EDAC N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid

EE Essigsäureethylester

10 HOBT 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

RT Raumtemperatur

THF Tetrahydrofuran

BuLi Butyllithium

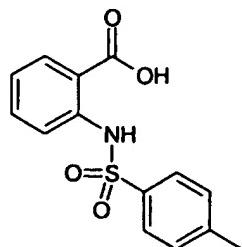
15 Allgemeine Vorschrift 1: Umsetzung von Anthranilsäuren mit Sulfonylchloriden zu o-Sulfonylaminobenzoësäuren (analog Organic Syntheses 1952, 32, 8)

Zu einer Lösung von 260 g (2,4 mol) Natriumcarbonat und 1 mol der entsprechenden Anthranilsäure in 1,5 l Wasser werden bei 60°C 1,2 mol des entsprechenden

20 Sulfonsäurechlorids portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 1 - 6 h) bei 60 - 80°C erhitzt, wobei falls erforderlich weiteres Sulfonsäurechlorid nachgesetzt wird. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 500 ml 6 molare Salzsäure gegossen und der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und im Trockenschränk bei 45°C im Vakuum getrocknet.

25 Falls das Produkt nicht kristallin anfällt wird es durch Extraktion mit Essigsäureethylester isoliert.

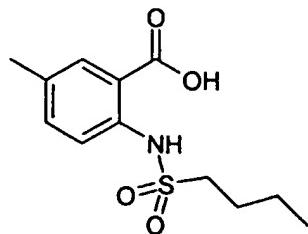
Vorstufe 1 a: 2-(Toluol-4-sulfonylamino)-benzoësäure



- 5 Gemäß der allgemeinen Vorschrift 1 wurden aus 6,85 g Anthranilsäure und 10,5 g para-Toluolsulfonsäurechlorid 9,6 g der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.
MS (ES): 293 (M+1).

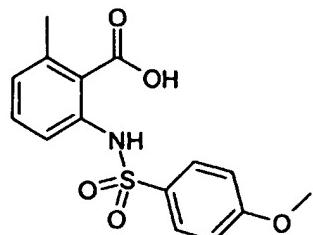
Vorstufe 1 b: 2-Butylsulfonylamino-5-methylbenzoësäure

10



- Gemäß der allgemeinen Vorschrift 1 wurden aus 5 g 5-Methylantranilsäure und 6,2 g Butansulfonylchlorid 4,2 g 2-Butylsulfonylamino-5-methylbenzoësäure erhalten.
- 15 MS (ES): 272 (M+1).

Vorstufe 1 c: 2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-6-methylbenzoësäure

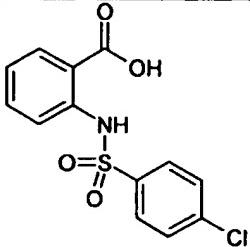
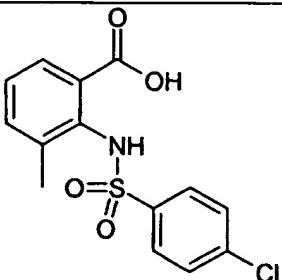
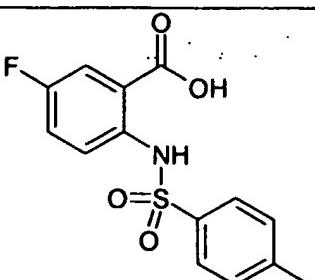
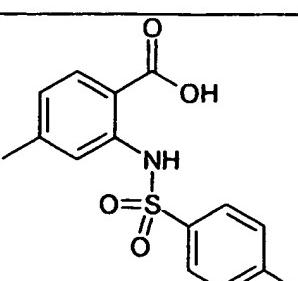


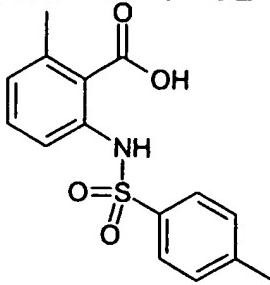
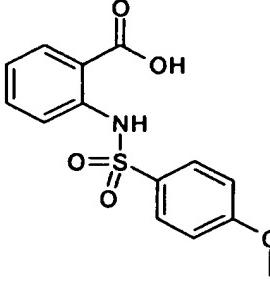
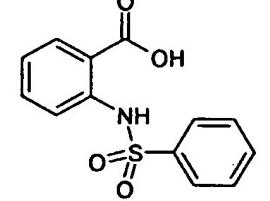
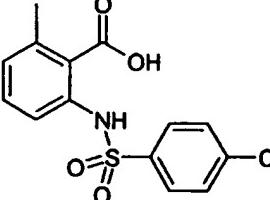
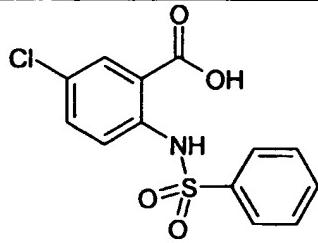
Gemäß der allgemeinen Vorschrift 1 wurden aus 1,5 g 6-Methylanthranilsäure und 2,3 g 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid 1,6 g der Titelverbindung als zähes Öl erhalten.

MS (ES): 323 (M+1).

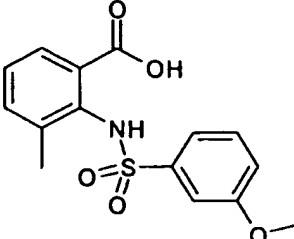
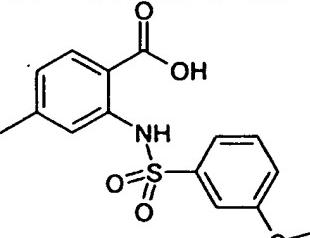
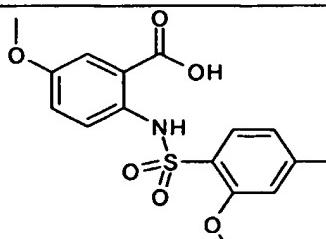
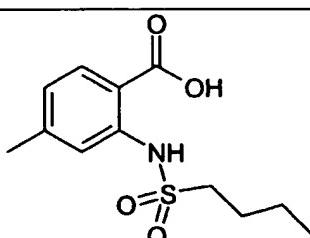
5

Gemäß der allgemeinen Vorschrift 1 wurden unter anderem folgende weitere Vorstufen synthetisiert:

Vorstufe	Struktur	Masse (ES)
1 d		312 (M+1)
1 e		326 (M+1)
1 f		310 (M+1)
1 g		306 (M+1)

1 h		306 (M+1)
1 i		308 (M+1)
1 j		278 (M+1)
1 k		326 (M+1)
1 l		312 (M+1)

1 m		326 (M+1)
1 n		292 (M+1)
1 o		322 (M+1)
1 p		376 (M+1)
1 q		356 (M+1)

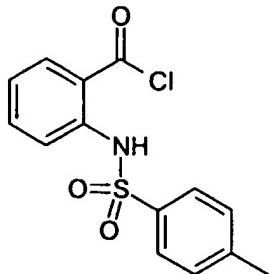
1 r		322 (M+1)
1 s		322 (M+1)
1 t		352 (M+1)
1 u		272 (M+1)

Allgemeine Vorschrift 2: Umsetzung von Sulfonylaminobenzoesäuren zu den entsprechenden Säurechloriden

5 A) mit Phosphorpentachlorid

8 mmol der Sulfonylaminobenzoesäure werden in 15 ml trockenem Toluol suspendiert und bei Raumtemperatur langsam 9,6 mmol Phosphorpentachlorid eingetragen. Die Mischung wird 3h bei 50°C gerührt, auf 0°C abgekühlt, das Säurechlorid abgesaugt, mit wenig Toluol gewaschen und bei 45°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Vorstufe 2 a: 2-(4-Toluolsulfonylamino)-benzoylchlorid



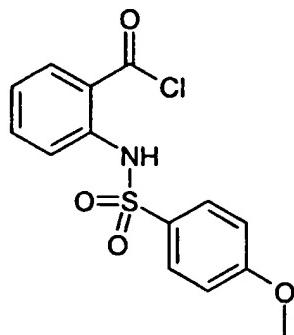
- 5 Aus 9,6 g 2-(Toluol-4-sulfonylamino)-benzoësäure (Vorstufe 1 a) und 8,3 g Phosphorpentachlorid wurden 7,5 g der Titelverbindung als weisser Feststoff isoliert.
MS (ES, als Methylester nach Zugabe von Methanol detektiert): 306 (M+1).

10 B) mit Thionylchlorid

8 mmol der Sulfonylaminobenzoësäure werden in 6 ml Thionylchlorid 3 h auf 60°C erhitzt, eingeengt und der Rückstand zweifach mit Toluol koevaporiert.

Vorstufe 2 b: 2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-benzoësäurechlorid

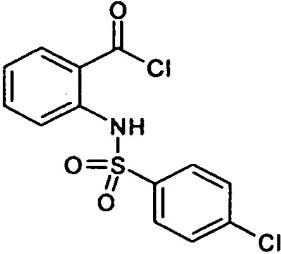
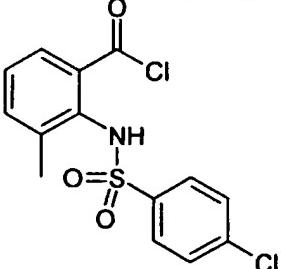
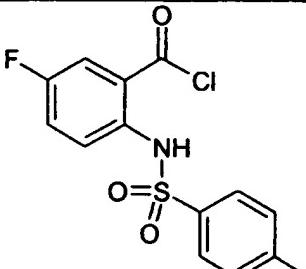
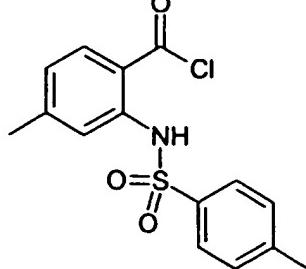
15

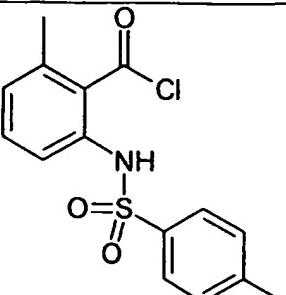
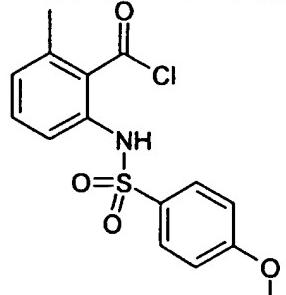
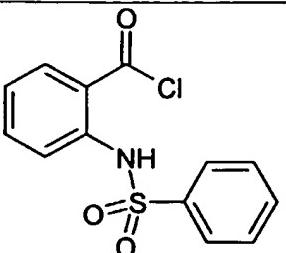
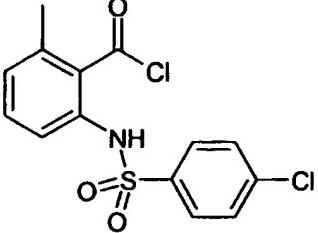
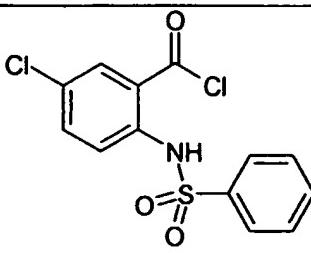


Aus 2,4 g 2-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)-benzoësäure und 5 ml Thionylchlorid wurden 2,2 g der Titelverbindung erhalten.

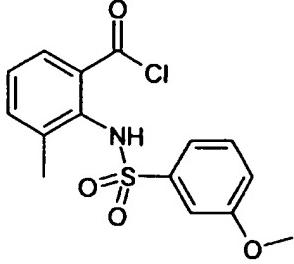
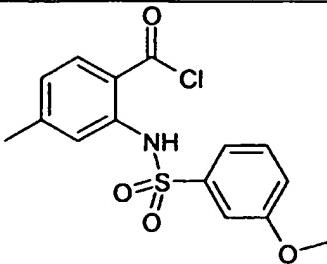
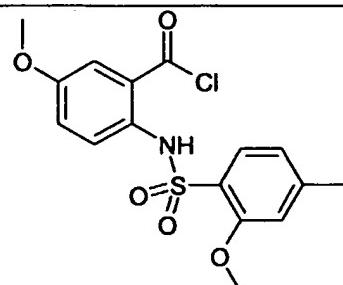
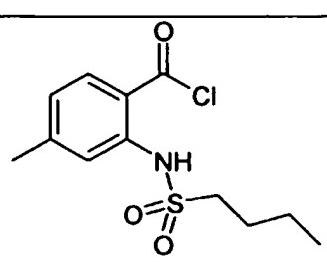
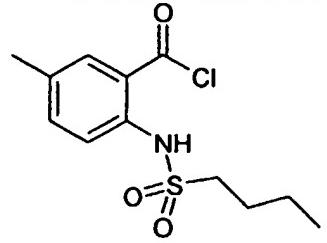
- 20 MS (ES, als Methylester nach Zugabe von Methanol detektiert): 322 (M+1).

Gemäss der allgemeinen Vorschrift 2 (Variante A oder B) wurden unter anderem folgende weitere Vorstufen hergestellt:

Vorstufe	Struktur	Masse (ES nach Zugabe von Methanol zum Säurechlorid) Detektion der Methylester
2 c		326 (M+1)
2 d		340 (M+1)
2 e		324 (M+1)
2 f		320 (M+1)

2 g		320 (M+1)
2 h		336 (M+1)
2 i		292 (M+1)
2 j		340 (M+1)
2 k		326 (M+1)

2 i		340 (M+1)
2 m		306 (M+1)
2 n		336 (M+1)
2 o		390 (M+1)
2 p		370 (M+1)

2 q		336 (M+1)
2 r		336(M+1)
2 s		366 (M+1)
2 t		286 (M+1)
2 u		286 (M+1)

Allgemeine Vorschrift 3 A: Darstellung sekundärer Amine durch reduktive Aminierung
 0,18 mmol primäres Amin werden in 200 ml Methanol gelöst, mit 0,09 mol Aldehyd,
 0,18 mmol Natriumcyanborhydrid sowie 0,18 mmol Eisessig versetzt und 6h bei

Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingeengt, mit Essigester aufgenommen und zweimal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird eingeengt

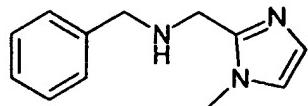
und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei schwer flüchtigen sekundären

Aminen werden flüchtige Bestandteile abdestilliert und der Rückstand in Ether/THF

- 5 gelöst und mit etherischer HCl-Lösung versetzt und das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Die hergestellten sekundären Amine wurde ohne weitere Reinigung für die Umsetzungen mit den Sulfonylaminobenzoylchloriden oder Sulfonylaminobenzoesäuren eingesetzt.

10

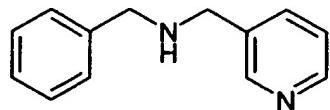
Vorstufe 3 a: Benzyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-amin



- 15 Gemäss allgemeiner Arbeitsvorschrift wurde aus 19,4 g Benzylamin und 10 g 2-Formyl-1-methylimidazol das Hydrochlorid (20,5 g) hergestellt.
MS (ES+): m/z = 202 (M+1).

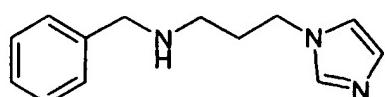
Vorstufe 3 b: Benzyl-pyridin-3-ylmethyamin

20



- Gemäss allgemeiner Arbeitsvorschrift wurde aus 4,32 g 3-Pyridylmethyamin und 2,12 g Benzaldehyd nach Kugelrohrdestillation bei 0,1 mbar und 130°C das sekundäre
25 Amin (2,8 g) hergestellt.
MS (ES+): m/z = 199 (M+1).

Vorstufe 3 c: Benzyl-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amin



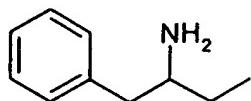
- 5 Gemäss allgemeiner Arbeitsvorschrift wurden aus 12.5 g 3-Imidazol-1-yl-propylamin und 5.3 g Benzaldehyd nach Kugelrohrdestillation bei 0.1 mbar und 130°C das sekundäre Amin (3.5 g) hergestellt.
MS (ES+): m/z = 216 (M+1).
- 10 Gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3A wurden unter anderem folgende weitere Vorstufen hergestellt:

Vorstufe	Struktur	Masse
3 d		188 (M+1)
3 e		199 (M+1)
3 f		204 (M+1)
3 g		202 (M+1)
3 h		238 (M+1)
3 i		162 (M+1)
3 j		163 (M+1)

3 k		177 (M+1)
3 o		231 (M+1)
3 p		214 (M+1)
3 q		211 (M+1)
3 r		199 (M+1)

Allgemeine Vorschrift 3 B: Darstellung von α -verzweigten Aminen aus Ketonen

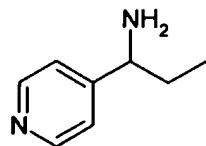
- Zu einer Lösung von 200 mmol Hydroxylammoniumchlorid und 200 ml Natriumacetat
- 5 in 120 ml Wasser wird bei 30°C eine Lösung von 67 mmol des entsprechenden Ketons in 120 ml Ethanol zugetropft und es wird bis zur vollständigen Umsetzung (1 - 3 h) auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Oxim wird abgesaugt oder falls erforderlich durch Extraktion isoliert. Das erhaltene Produkt wird in 100 ml Methanol, 100 ml THF und 10 ml
- 10 konzentrierter Ammoniaklösung gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel bei RT und Normaldruck bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Reaktionsmischung erhält man das entsprechende Amin, das falls erforderlich, chromatographisch gereinigt wird.
- 15 Vorstufe 3 l: 1-Benzyl-propylamin



Gemäß der allgemeinen Vorschrift 3 B wurden aus 10 g 1-Phenyl-2-butanon 4,5 g der Titelverbindung erhalten.

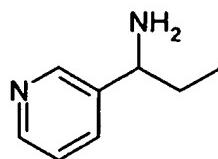
5

Vorstufe 3 m: 1-Pyridin-4-yl-propylamin



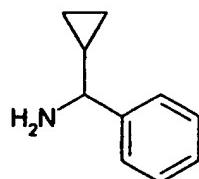
Gemäß der allgemeinen Vorschrift 3 B wurden aus 10 g 4-Propionylpyridin 10,2 g der
10 Titelverbindung erhalten.

Vorstufe 3 n : 1-Pyridin-3-yl-propylamin



15 Gemäß der allgemeinen Vorschrift 3 B wurden aus 1 g 4-Propionylpyridin 0,9 g der Titelverbindung erhalten.

Vorstufe 3s: 1-Cyclopropyl-1-phenylmethylamin Hydrochlorid



20

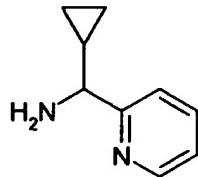
a) N-(Cyclopropylphenylmethyl)-formamid

14,8 g (0,1 mol) Cyclopropylphenylketon, 11,4 ml (0,3 mol) Ameisensäure und 20 ml (0,5 mol) Formamid wurden 18 h auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser versetzt und 2x mit je 50 ml Ether extrahiert. Die etherische Phase wurde
 5 mit 50 ml 10 % Na₂CO₃ – Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 13,6 g (77,4 mmol) eines gelben Öls.

b) 1-Cyclopropyl-1-phenylmethylamin Hydrochlorid

10 13,6 g (77,4 mmol) N-(Cyclopropylphenylmethyl)-formamid (siehe a) wurden 18 h in 100 ml 2N HCl zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde 2x mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert und die wässrige Phase eingeengt. Der Rückstand wurde in 30 ml 2-Propanol aufgenommen, zum Sieden erhitzt und über Nacht im Kühlschrank abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle an 1-Cyclopropyl-1-phenylmethylamin
 15 Hydrochlorid (3,85 g, 21 mmol) wurden abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Vorstufe 3t: Cyclopropylpyridin-2-yl-methylamin Hydrochlorid



20

a) Cyclopropylpyridin-2-yl-methylenamin

Zu 100 ml (160 mmol) n-BuLi-Lösung in 300 ml Diethylether wurden bei -70°C 25 g (157,5 mmol) 2-Brompyridin in 100 ml Diethylether innerhalb von 20 min zugetropft.
 25 Die dunkelrote Lösung wurde 5 h gerührt und dann mit 8,8 g (131 mmol) Cyclopropancarbonsäurenitril in 100 ml Ether versetzt. Die Mischung wurde bei -70°C 30 min gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min gerührt. Anschliessend wurden 15 g Na₂SO₄ x 10 H₂O zugesetzt und 1 h weitergerührt. Die rote Lösung wurde mit Na₂SO₄ versetzt, abfiltriert und eingeengt. In der

Kugelrohrdestille wurde das Produkt bei 75°C – 120°C /0.3 mbar als hellgelbes Öl (18,6 g, 127 mmol) destilliert und bei –18°C aufbewahrt.

b) Cyclopropylpyridin-2-yl-methylamin Hydrochlorid

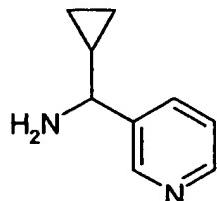
5

2,72 g (18,6 mmol) Cyclopropylpyridin-2-yl-methylenamin (siehe a) wurden in 35 ml trockenem Methanol gelöst. Bei 0°C wurde portionsweise 0,69 g (18,6 mmol) NaBH₄ zugesetzt. Nach 30 min bei 0°C wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1M HCl auf pH 3 gestellt, das Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen und der

10 Rückstand gefriergetrocknet. Man erhielt 8,8 g Cyclopropylpyridin-2-yl-methylamin Hydrochlorid das mit anorganischen Salzen und Borsäure vermischt ist.

Vorstufe 3 u: Cyclopropylpyridin-3-yl-methylamin Hydrochlorid

15



a) Cyclopropylpyridin-3-yl-methylenamin

Entsprechend der Vorschrift für Vorstufe 3p wurden aus 8,8 g (131 mmol)

20 Cyclopropancarbonsäurenitril, 25 g (157,5 mmol) 3-Brompyridin und 173 mmol n-BuLi-Lösung nach Kugelrohrdestillation (130°C/0,2 mbar) 7,5 g (51 mmol) des Imins als gelbes Öl isoliert.

b) Cyclopropylpyridin-3-yl-methylamin Hydrochlorid

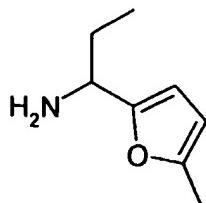
25

Entsprechend der Vorschrift für Vorstufe 3p wurden aus 7,5 g (51,5 mmol) Imin (siehe

a) und 1,9 g (51,4 mmol) NaBH₄ 16,6 g Cyclopropylpyridin-3-yl-methylamin

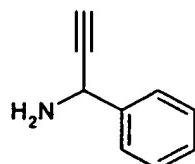
Hydrochlorid erhalten die mit anorganischen Salzen und Borsäure vermischt ist.

Vorstufe 3 v: 1-(5-Methyl-furan-2-yl)-propylamin



- 5 Zu 5 g (36 mmol) 2-Methyl-5-propionylfuran und 28,2 g (366 mmol) Ammoniumacetat in 300 ml Methanol wurde portionsweise 11,35 g (180 mmol) Natriumcyanborhydrid unter Rühren eingetragen und 18 h bei RT reagieren gelassen. Die Mischung wurde weitgehend eingeengt, mit 200 ml Dichloromethan versetzt und die organische Phase 3x mit je 50 ml NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.
- 10 Man erhielt 3,9 g (28 mmol) des Amins in Form eines hellgelben Öls.

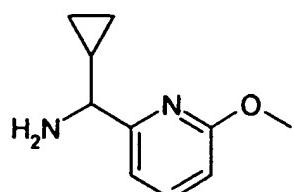
Vorstufe 3w: 1-Phenyl-prop-2-ynylamin Hydrochlorid



15

Die Verbindung wurde entsprechend der Vorschrift von Bjorn M. Nilsson et al , J. Heterocycl. Chem. (1989), 26(2), 269-75 ausgehend von 1-Phenyl-2-propynylalkohol durch Ritter-Reaktion und anschliessende salzaure Hydrolyse hergestellt.

- 20 Vorstufe 3x: C-Cyclopropyl-C-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-methylamin



a) Cyclopropancarbaldehyd- O-benzyloxim

6,7 g (95,6 mmol) Cyclopropancarbaldehyd wurde zusammen mit 15,3 g (95,6 mmol)

O-Benzylhydroxylamin und 15,7 g (191,2 mmol) Natriumacetat in 250 ml Ethanol bei

5 Raumtemperatur 18h gerührt, eingeengt und mit Na_2SO_4 versetzt. Der Rückstand wurde 3x mit je 50 ml Dichloromethan extrahiert, die organische Phase eingeengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt 5 g (28,6 mmol) einer farblosen Flüssigkeit.

b) O-Benzyl-N-[cyclopropyl-(6-methoxypyridin-2-yl)-methyl]-hydroxylamin

10

3,76 g (20 mmol) 2-Bromo-6-methoxypyridin wurden in 20 ml THF bei -78°C mit 8,8 ml (22 mmol) n-BuLi (2,5 M in Toluol) versetzt. Nach 30 min wurde diese dunkelrote Lösung zu einer Lösung von 1,4 g (8 mmol) Cyclopropancarbaldehyd- O-benzyloxim (siehe a) und 2,52 ml (20 mmol) BF_3 -Etherat in 40 ml Toluol, die bei -78°C 15 min

15 gerührt wurde, zugegeben. Es wurde 4 h bei -78°C gerührt, langsam auf RT erwärmt, mit Wasser versetzt und dann mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt.

Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in 12 ml Acetonitril aufgenommen, unlösliche Bestandteile

20 abgetrennt und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert (650 mg, rotes Öl).

c) C-Cyclopropyl-C-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-methylamin

650 mg (2,3 mmol) O-Benzyl-N-[cyclopropyl-(6-methoxypyridin-2-yl)-methyl]-

25 hydroxylamin (siehe b) wurden in 18 ml Eisessig gelöst und mit 18 ml Wasser verdünnt. 3,3 g Zinkstaub wurden dazugegeben und die Suspension 24 h im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde über Kieselgur filtriert, mit halbkonzentrierter Essigsäure nachgewaschen, das Filtrat teilweise eingeengt und mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung auf pH 11 gebracht. Es wurde 3x mit je 100 ml

30 Dichloromethan extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Man erhielt 0,4 g (2,2 mmol) des Produkts in Form eines dunkelroten Öls.

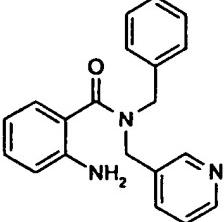
Allgemeine Vorschrift 4 A: Darstellung von 2-Aminobenzoesäureamiden aus 2-Nitrobenzoesäuren

Die entsprechende 2-Nitrobenzoesäure wird zunächst analog der allgemeinen

- 5 Vorschriften 2 und 5 mit dem jeweiligen Amin zu einem 2-Nitrobenzoesäureamid umgesetzt. Anschließend werden 4 mmol des 2-Nitrobenzoesäureamids in 50 ml THF und 50 ml Methanol in Gegenwart einer Spatelspitze 10 % Palladium auf Kohle bei RT und Normaldruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt die Reaktionsmischung ein und erhält das entsprechende 2-Aminobenzoesäureamid.

10

Auf diese Weise wurde u.a. folgende Vorstufe synthetisiert:

Vorstufe	Struktur	Masse
4 a		318 (M+1)

Allgemeine Vorschrift 4 B: Darstellung von 2-Aminobenzoesäureamiden aus Isatosäureanhydrid

15

Eine Lösung von 20 mmol Isatosäureanhydrid und 22 mmol des entsprechenden Amins in 75 ml DMF wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser versetzt und das Produkt wird abgesaugt oder durch Extraktion isoliert.

20

Vorstufe 4 b : (S)-2-Amino-N-(1-phenyl-propyl)-benzamid



- 5 Gemäß der allgemeinen Vorschrift 4 b wurden aus 3 g (S)-1-Phenylpropylamin und 3,2 g Isatoanhydrid nach 2 h bei 60°C 3,4 g der Titelverbindung erhalten.

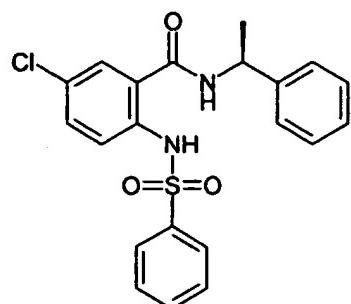
Allgemeine Vorschrift 5: Umsetzung von Sulfonylaminobenzoylchloriden mit Aminen

10

Zu einer Lösung von 0,66 mmol des jeweiligen Amins und 0,9 mmol Triethylamin in 3 ml Methylenechlorid werden 0,6 mmol des jeweiligen Sulfonylaminobenzoylchlorids hinzugefügt und der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 5 ml Wasser und 10 ml Methylenechlorid verdünnt und die

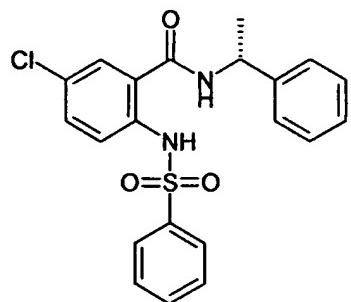
15 organische Phase wird nacheinander mit 1 M Salzsäurelösung und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung im Vakuum eingeengt und das Produkt, falls erforderlich, über präparative HPLC oder Säulenchromatographie gereinigt.

20 Beispiel 1: (S)-2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamid



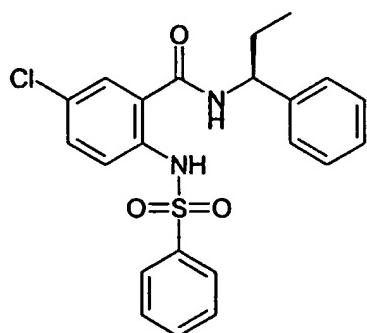
Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und S-(-)-1-Methyl-benzylamin 61 mg der Titelverbindung erhalten. MS (ES+): m/z = 415 (M+1).

5 Beispiel 2: (R)-2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamid



Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und R-(+)-1-Methyl-benzylamin 160 mg der Titelverbindung erhalten.
10 MS (ES+): m/z = 415 (M+1).

Beispiel 3: (S)-2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-(1-phenyl-propyl)-benzamid

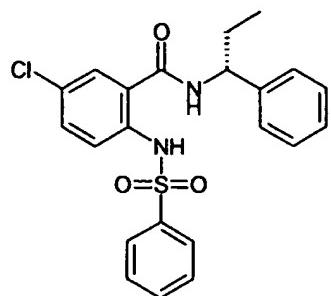


15

Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und S-(-)-1-Ethyl-benzylamin 140 mg der Titelverbindung erhalten. MS (ES+): m/z = 429 (M+1).

20

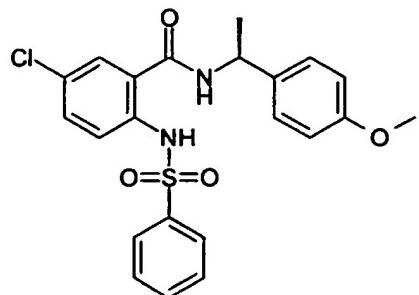
Beispiel 4: (R)-2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-(1-phenyl-propyl)-benzamid



- 5 Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und R-(+)-1-Ethyl-benzylamin 130 mg der Titelverbindung erhalten. MS (ES+): m/z = 429 (M+1).

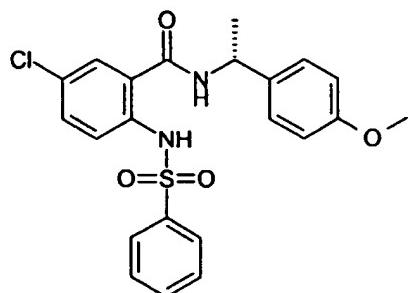
Beispiel 5: (S)-2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-[1-(4-methoxy-phenyl-ethyl)]-benzamid

10



- Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und S-(-)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethylamin 136 mg der Titelverbindung
15 erhalten. MS (ES+): m/z = 445 (M+1).

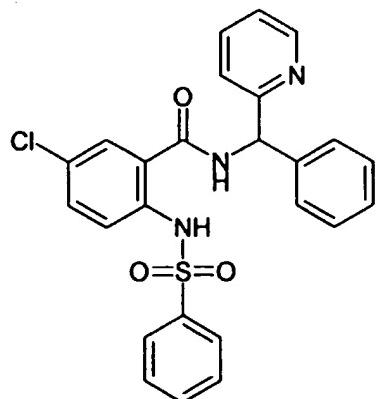
Beispiel 6: (R)-2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-[1-(4-methoxy-phenyl-ethyl)-benzamid



- 5 Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und R-(+)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethylamin 112 mg der Titelverbindung erhalten. MS (ES+): m/z = 445 (M+1).

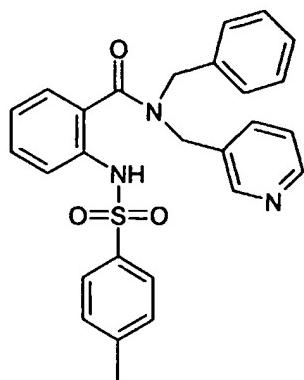
Beispiel 7: 2-Phenylsulfonylamino-5-chloro-N-(phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-benzamid

10



- Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 2-Phenylsulfonylamino-5-chlorbenzoylchlorid und C-Phenyl-C-pyridin-2-yl-methylamin 211 mg der Titelverbindung
15 erhalten. MS (ES+): m/z = 478 (M+1).

Beispiel 8: N-Benzyl-N-pyridin-3-ylmethyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-benzamid



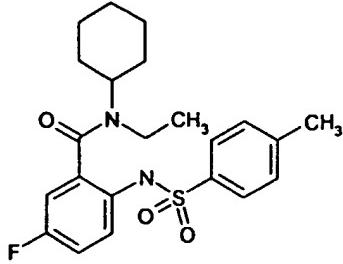
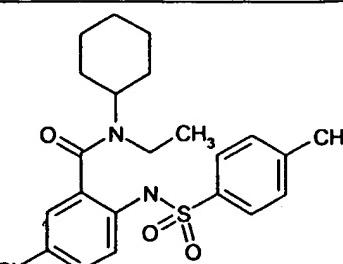
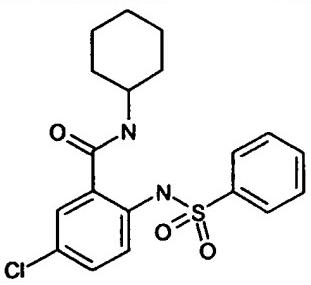
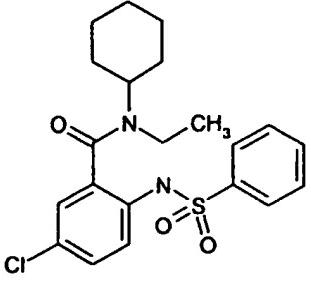
- 5 Gemäß der allgemeinen Vorschrift 5 wurden aus 0,93 g 2-para-Toluolsulfonylaminobenzoylchlorid und 0,65 g Benzylpyridin-3-ylmethylamin (Vorstufe 3b) 1,1 g der Titelverbindung erhalten. Die Verbindung wurde nach Zugabe von etherischer HCl-Lösung als weißes Salz isoliert.
MS (ES+): m/z = 472 (M+1).

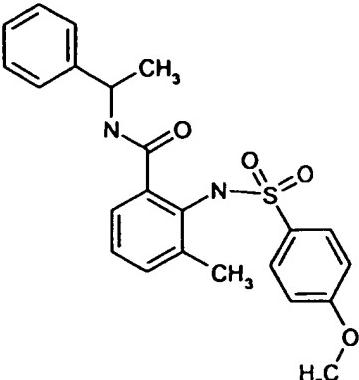
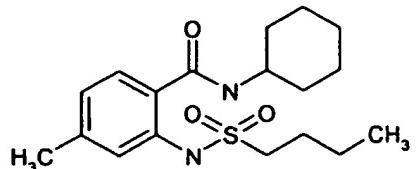
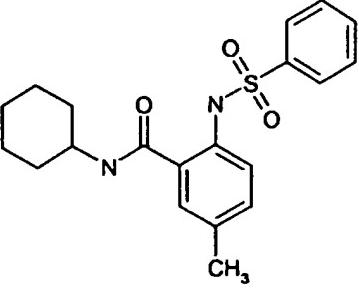
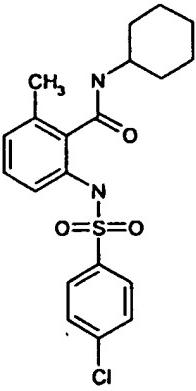
10

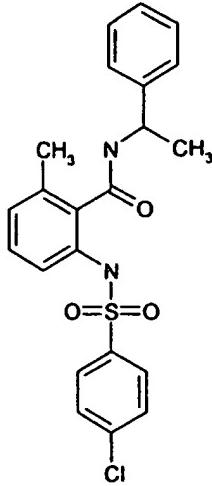
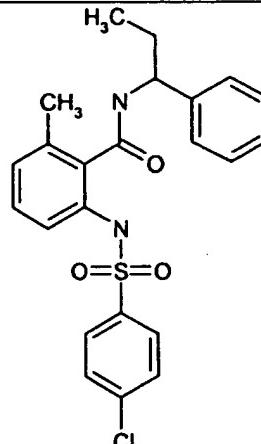
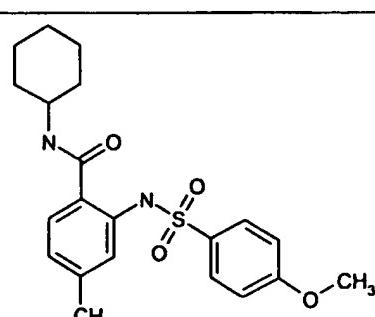
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 wurden u.a. folgende weitere Beispiele hergestellt:

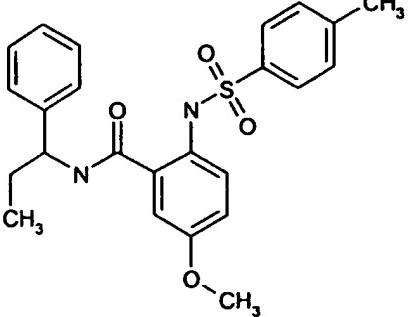
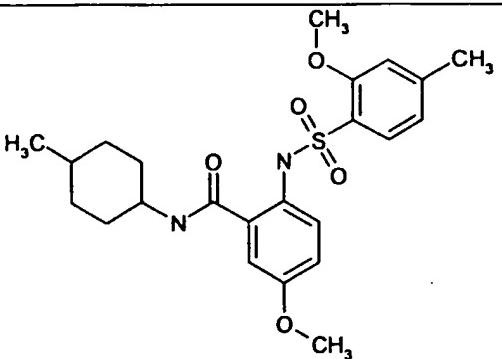
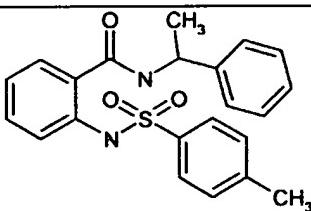
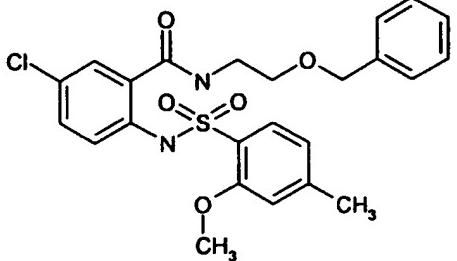
Beispiel	Struktur	Masse (ES)
9	<p>The chemical structure shows a central sulfonamide group (-SO₂-NH-C(=O)-Ar) where Ar is a biphenyl-like system. One ring of the biphenyl system has a methoxy group (-OCH₃) at the para position relative to the sulfonamide group. The other ring of the biphenyl system has a 4-methylbenzyl group (-CH₂-C₆H₄-CH₃) at the para position relative to the sulfonamide group.</p>	425 (M+1)

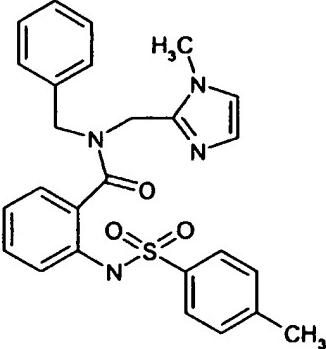
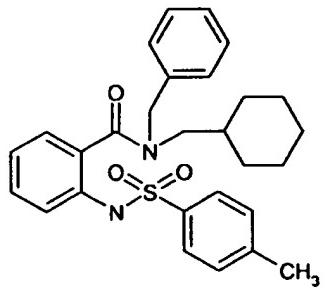
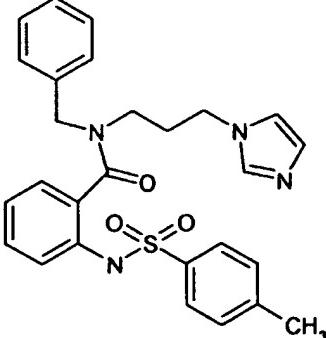
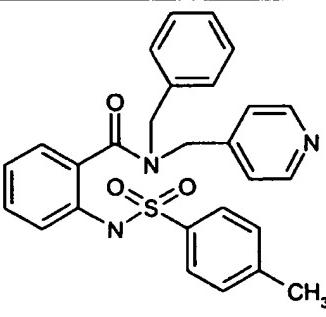
10		443 (M+1)
11		421 (M+1)
12		401 (M+1)
13		387 (M+1)
14		391 (M+1)

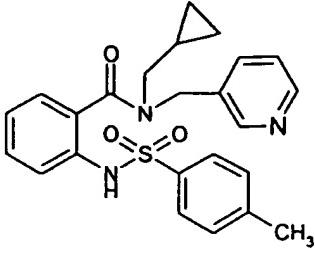
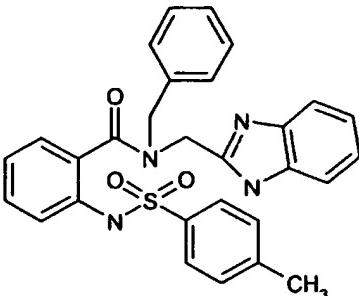
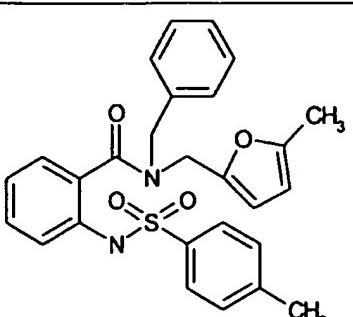
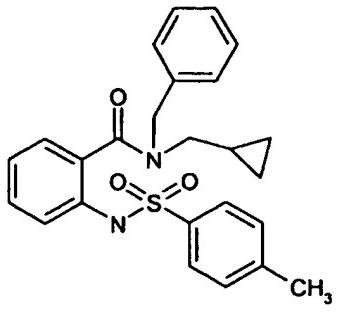
15		419 (M+1)
16		435 (M+1)
17		393 (M+1)
18		421 (M+1)

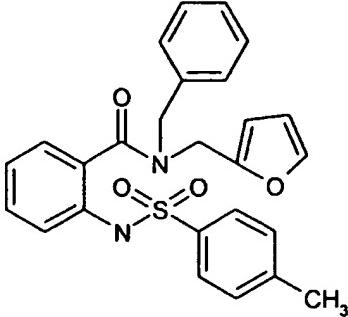
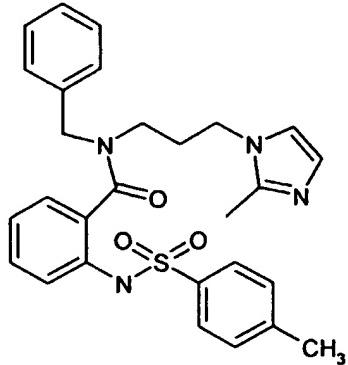
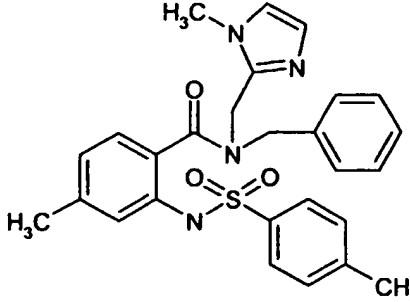
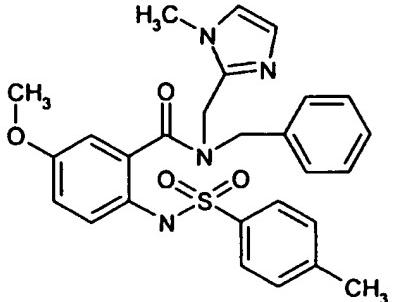
19		425 (M+1)
20		353 (M+1)
21		373 (M+1)
22		407 (M+1)

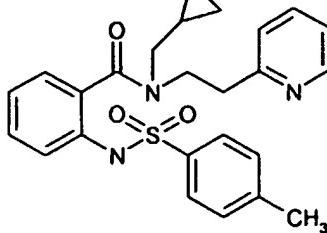
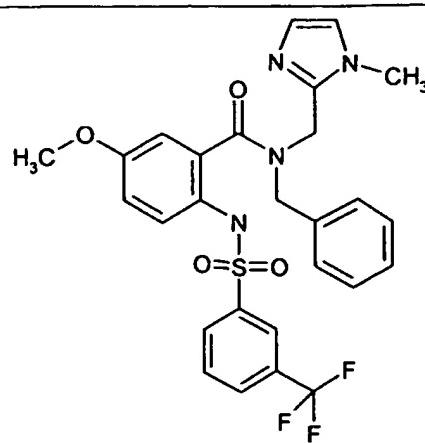
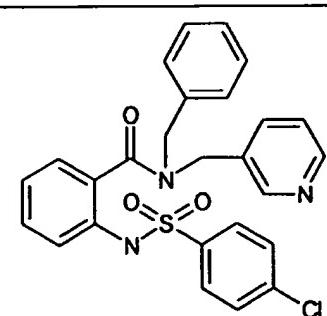
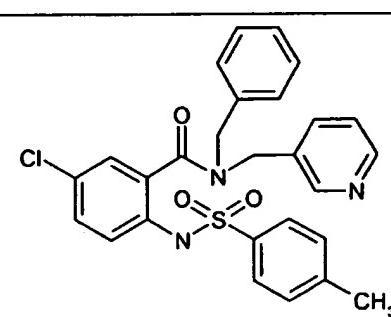
23		429 (M+1)
24		443 (M+1)
25		403 (M+1)

26		439 (M+1)
27		447 (M+1)
28		395 (M+1)
29		489 (M+1)

30		475 (M+1)
31		477 (M+1)
32		489 (M+1)
33		472 (M+1)

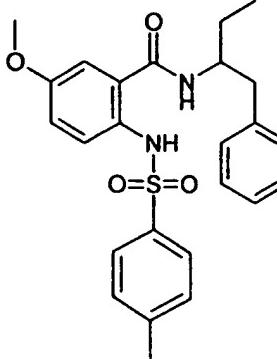
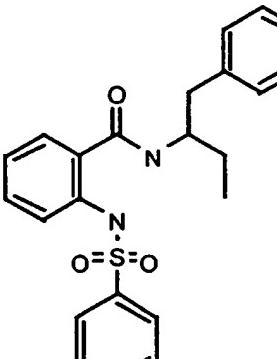
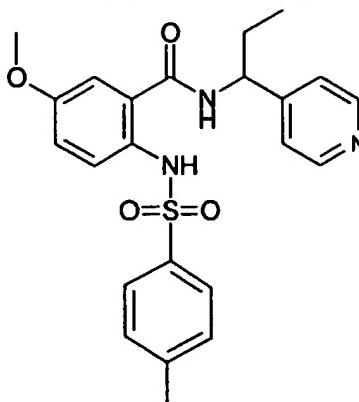
34		436 (M+1)
35		511 (M+1)
36		475 (M+1)
37		435 (M+1)

38		461 (M+1)
39		503 (M+1)
40		489 (M+1)
41		505 (M+1)

42		450 (M+1)
43		559 (M+1)
44		492 (M+1)
45		506 (M+1)

46		490 (M+1)
47		502 (M+1)
48		436 (M+1)
49		450 (M+1)
50		488 (M+1)

60

51		453 (M+1)
52		409 (M+1)
53		440 (M+1)

Allgemeine Vorschrift 6: Umsetzung von Sulfonylaminobenzoësäuren mit Aminen

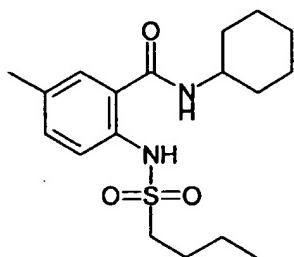
Zu einer Lösung von 0,42 mmol der entsprechenden Sulfonylaminobenzoësäure, 0,44

- 5 mmol HOBT und 0,44 mmol EDAC in 5 ml THF werden bei 0°C 0,44 mmol des jeweiligen Amins zugetropft und es wird 4 bis 12 h bei RT gerührt. Die

Reaktionsmischung wird mit EE verdünnt und mit verdünnter Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man das entsprechende Amid, das falls erforderlich über préparative HPLC gereinigt wird.

5

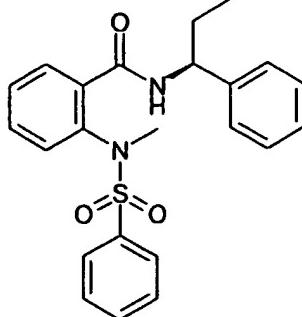
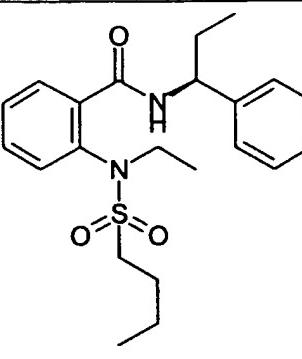
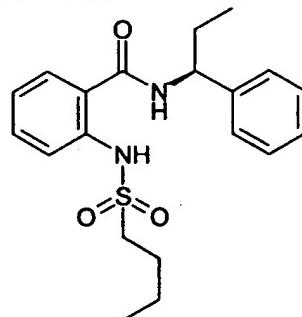
Beispiel 54: 2-(Butylsulfonylamino)-N-cyclohexyl-5-methyl-benzamid



- 10 Aus 200 mg 2-Butylsulfonylamino-5-methyl-benzoësäure (Vorstufe 1 b) und Cyclohexylamin wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift 6 184 mg der Titelverbindung erhalten. MS (ES+): m/z = 353 (M+1).

- Gemäß der allgemeinen Vorschrift 6 wurden unter anderem folgende weitere
15 Beispiele erhalten:

Beispiel	Struktur	Masse
55		375 (M+1)

56		409 (M+1)
57		403 (M+1)
58		375 (M+1)

Allgemeine Vorschrift 7: Umsetzung von 2-Aminobenzoesäureamiden mit

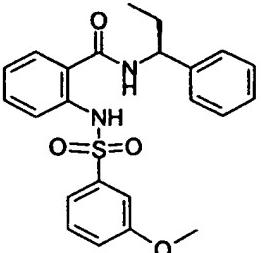
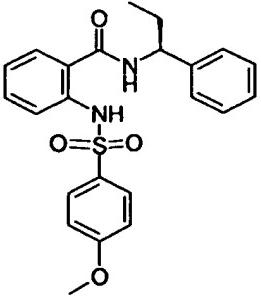
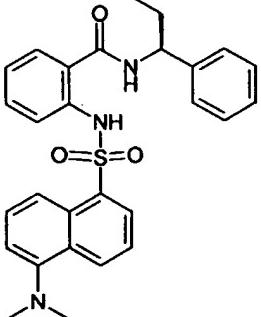
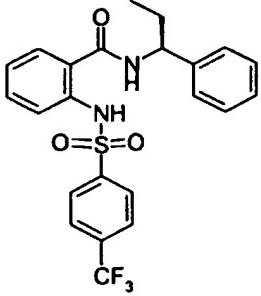
Sulfonylchloriden

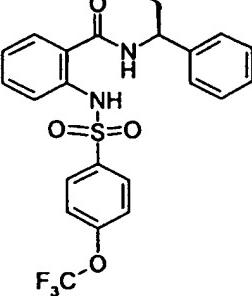
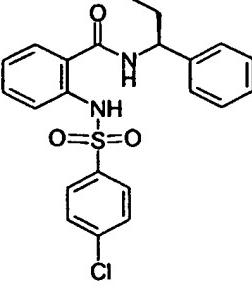
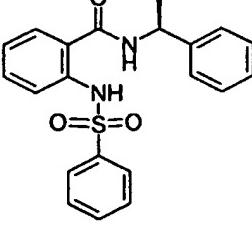
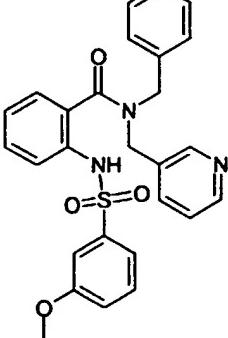
Zu einer Lösung von 0,2 mmol des entsprechenden 2-Aminobenzoesäureamids

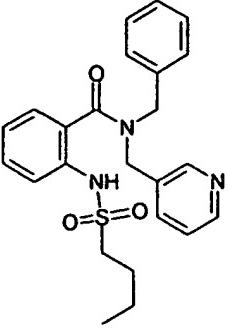
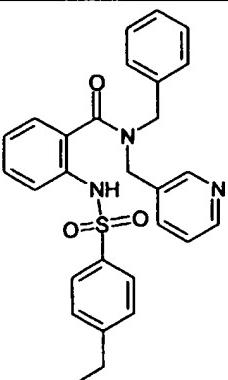
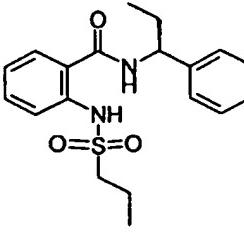
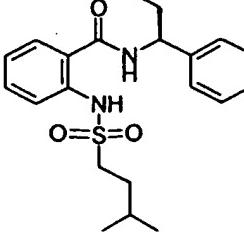
- 5 (Vorstufe 4) und 0,6 mmol Pyridin in 5 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von 0,3 mmol des entsprechenden Sulfonylchlorids in 2 ml Methylenchlorid bei 0°C zugetropft, und es wird über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen und das erhaltene Rohprodukt wird, falls erforderlich, über préparative HPLC gereinigt.

Auf diese Weise wurden unter anderem folgende Produkte erhalten:

Beispiel	Struktur	Masse
59		409 (M+1)
60		409 (M+1)
61		445 (M+1)
62		445 (M+1)

63		425 (M+1)
64		425 (M+1)
65		488 (M+1)
66		463 (M+1)

67		479 (M+1)
68		429 (M+1)
69		395 (M+1)
70		488 (M+1)

71		438 (M+1)
72		486 (M+1)
73		361 (M+1)
74		389 (M+1)

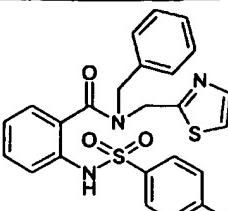
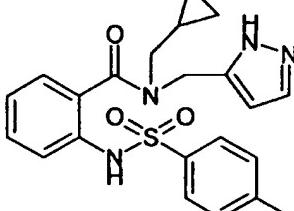
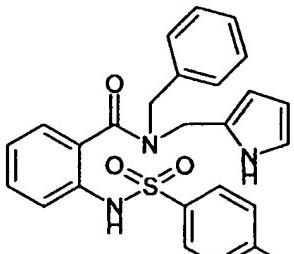
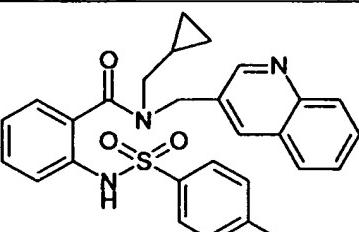
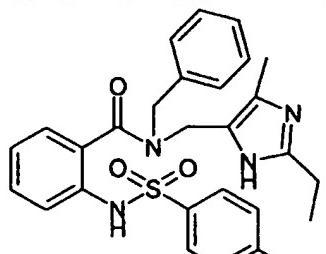
75		472 (M+1)
76		439 (M+1)
77		423 (M+1)

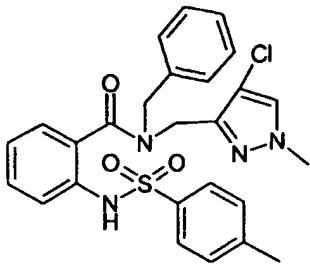
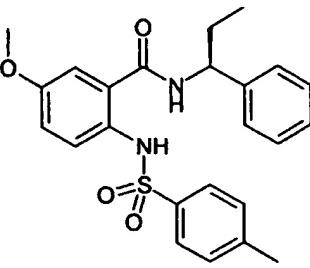
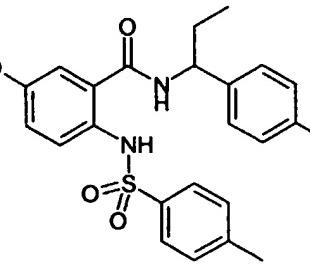
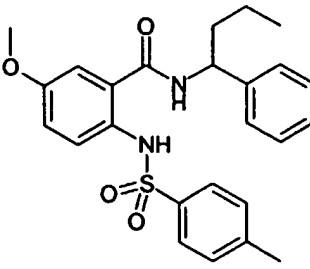
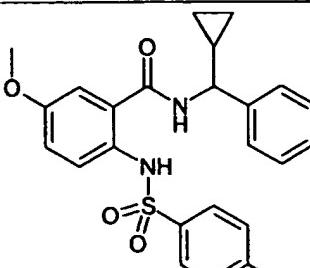
Das für Beispiel 74 benötigte 3-Methylbutylsulfonylchlorid wurde hergestellt aus 3-Methylbutylbromid durch Umsetzung mit Ammoniumsulfatlösung unter Rückfluss zur Sulfonsäure gefolgt vom Chlorierung mit Phosphorpentachlorid zum Sulfonylchlorid.

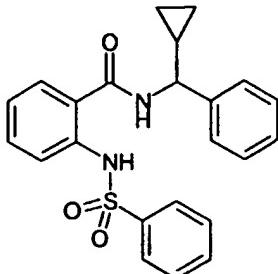
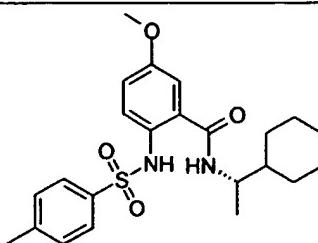
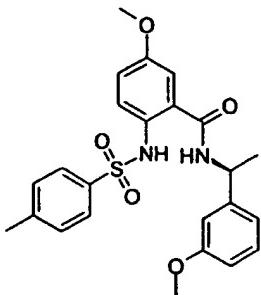
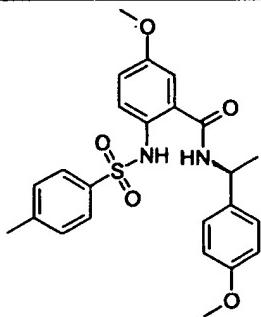
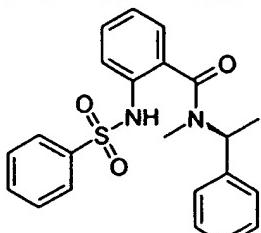
5

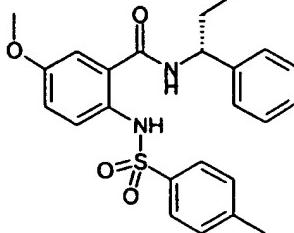
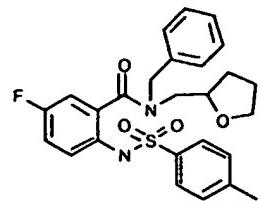
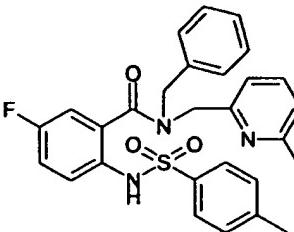
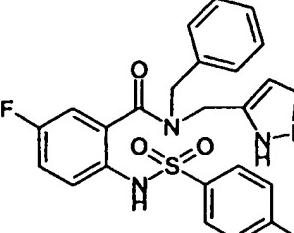
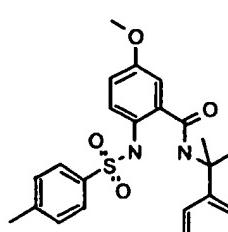
In Analogie zu den obigen Beispielen und durch Anwendung einer oder mehrerer der allgemeinen Vorschriften 1 - 7 wurden weiterhin folgende Verbindungen erhalten:

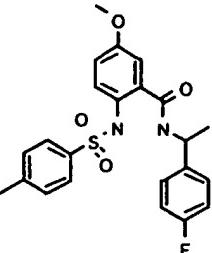
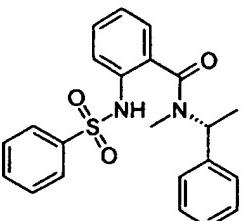
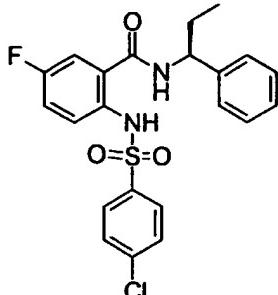
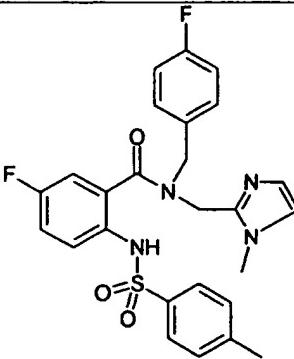
Beispiel	Struktur	Masse
78		409 (M+1)
79		472 (M+1)
80		485 (M+1)
81		493 (M+1)
82		465 (M+1)
83		474 (M+1)

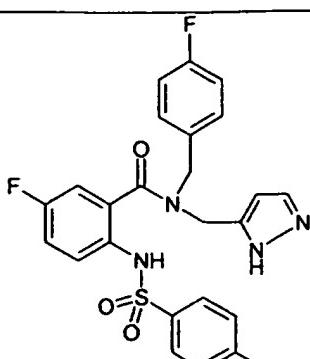
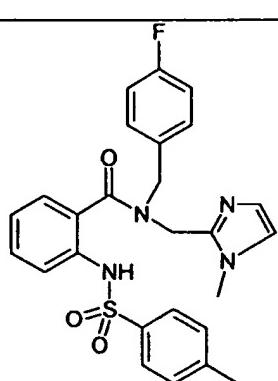
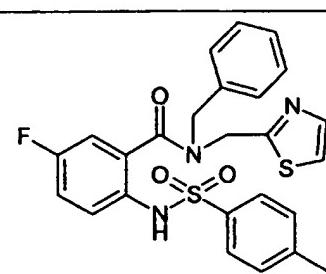
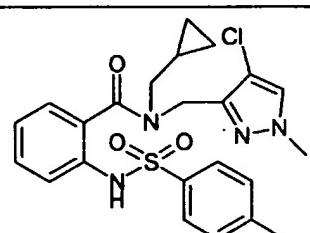
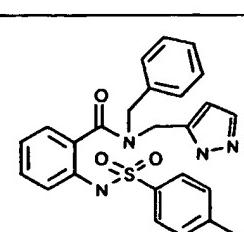
84		478 (M+1)
85		425 (M+1)
86		460 (M+1)
87		486 (M+1)
88		503 (M+1)

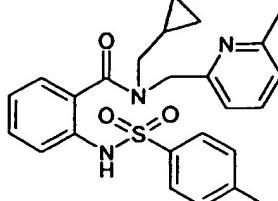
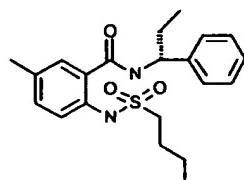
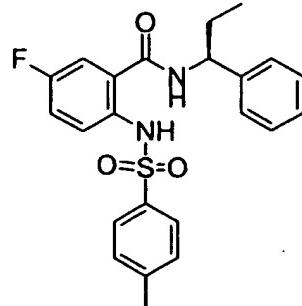
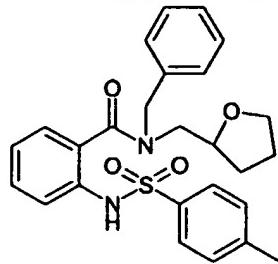
89		509 (M+1)
90		439 (M+1)
91		457 (M+1)
92		453 (M+1)
93		451 (M+1)

94		407 (M+1)
95		431 (M+1)
96		455 (M+1)
97		455 (M+1)
98		395 (M+1)

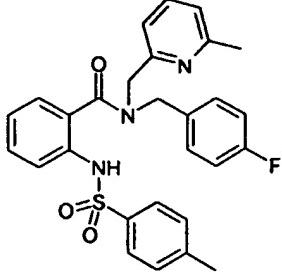
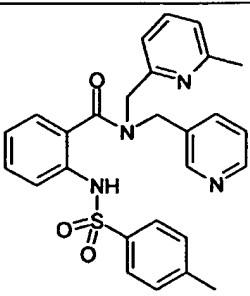
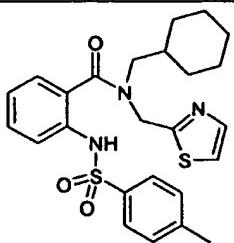
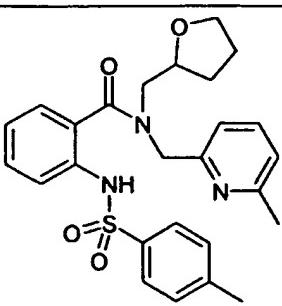
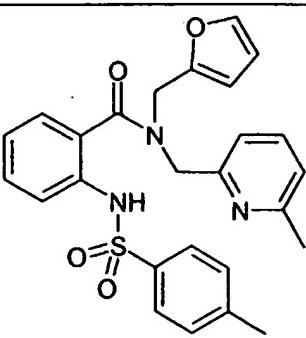
99		439 (M+1)
100		483 (M+1)
101		504 (M+1)
102		479 (M+1)
103		439 (M+1)

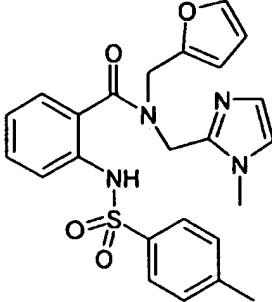
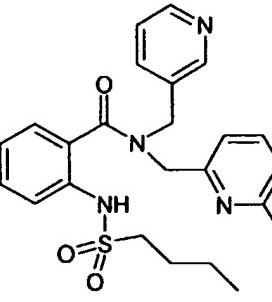
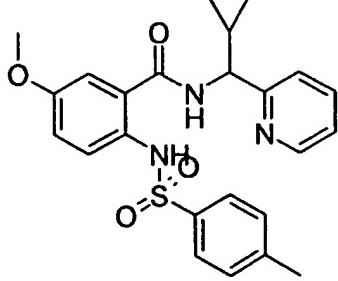
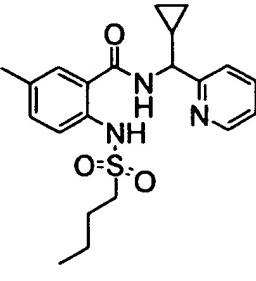
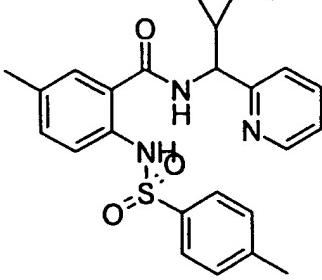
104		443 (M+1)
105		395 (M+1)
106		447 (M+1)
107		511 (M+1)

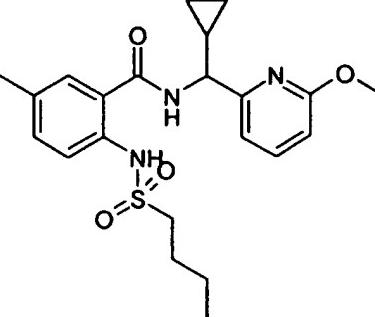
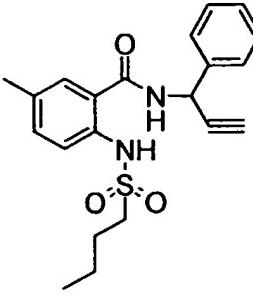
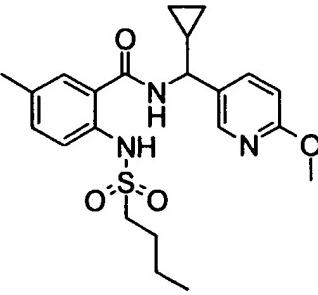
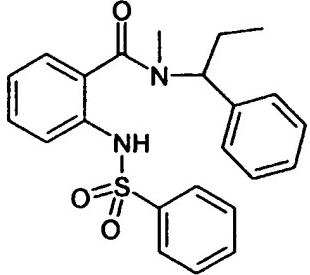
108		497 (M+1)
109		493 (M+1)
110		496 (M+1)
111		473 (M+1)
112		461 (M+1)

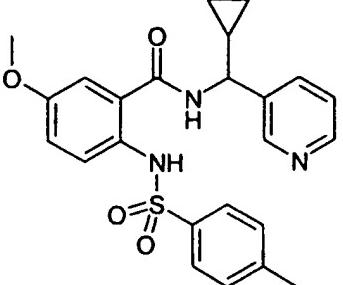
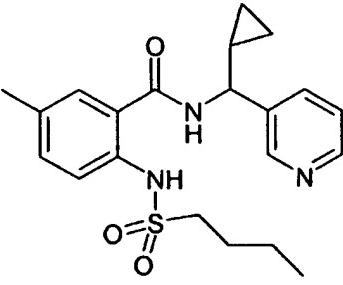
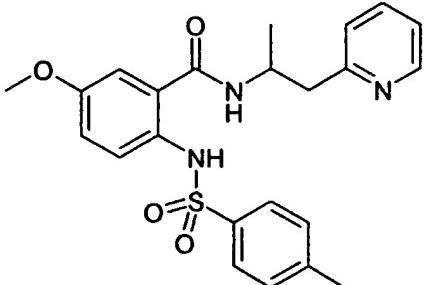
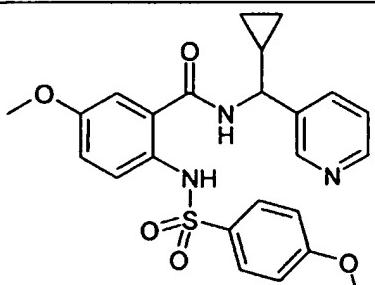
113		450 (M+1)
114		389 (M+1)
115		427 (M+1)
116		465 (M+1)

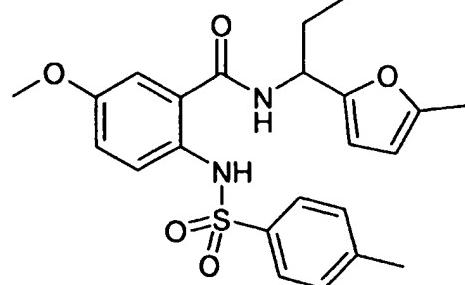
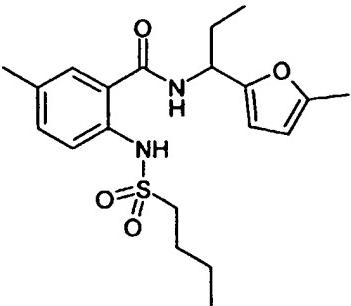
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift 5 wurden folgende weitere Beispiele hergestellt:

Beispiel	Struktur	Masse (ES)
117		504 (M+1)
118		487 (M+1)
119		484 (M+1)
120		480 (M+1)
121		476 (M+1)

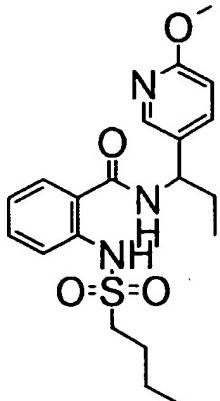
122		465 (M+1)
123		453 (M+1)
124		452 (M+1)
125		402 (M+1)
126		436 (M+1)

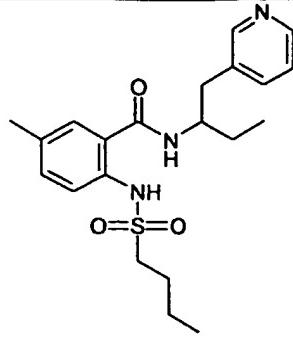
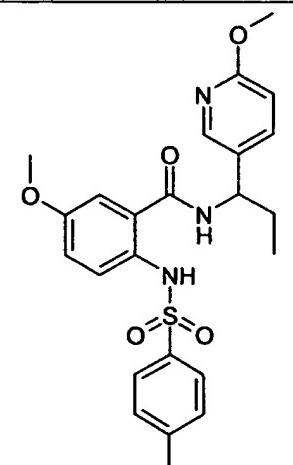
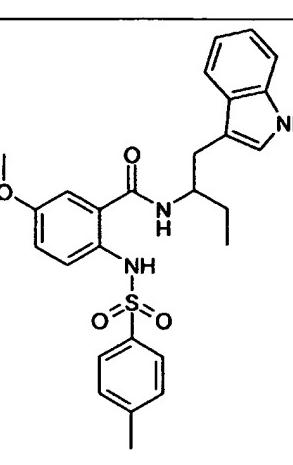
127		432 (M+1)
128		385 (M+1)
129		432 (M+1)
130		409 (M+1)

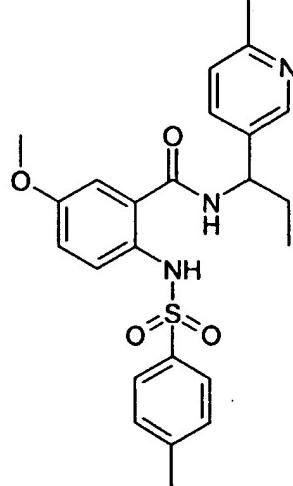
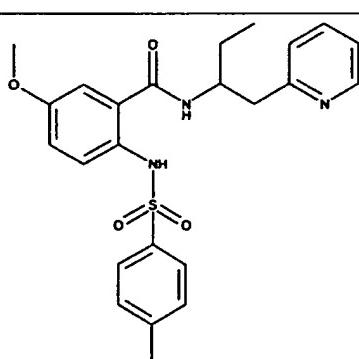
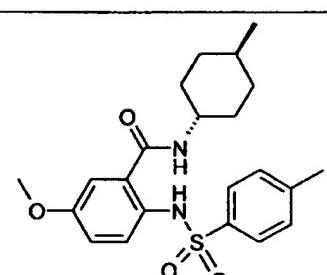
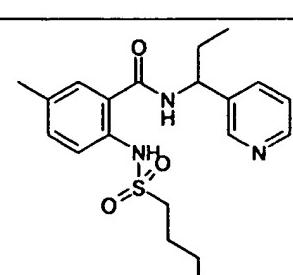
131		452 (M+1)
132		402 (M+1)
133		440 (M+1)
134		468 (M+1)

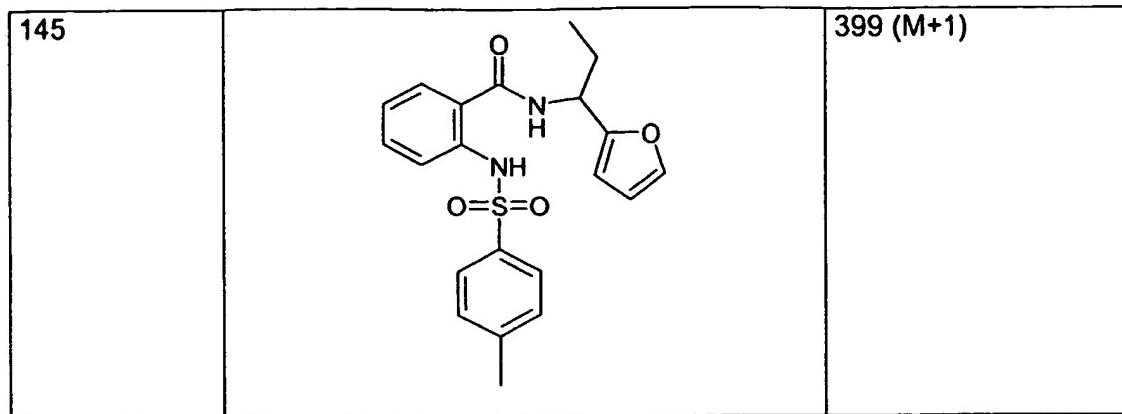
135		443 (M+1)
136		393 (M+1)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift 6 wurden folgende weitere Beispiele hergestellt:

Beispiel	Struktur	Masse (ES)
137		406 (M+1)

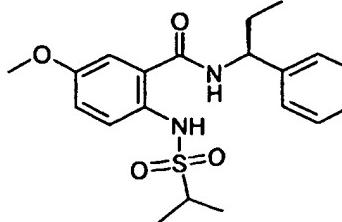
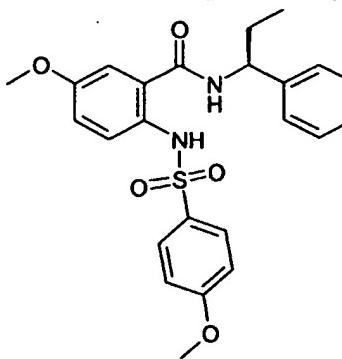
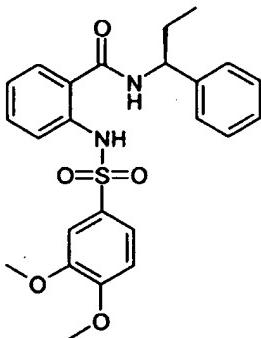
138		404 (M+1)
139		470 (M+1)
140		492 (M+1)

141		454 (M+1)
142		454 (M+1)
143		417 (M+1)
144		390 (M+1)

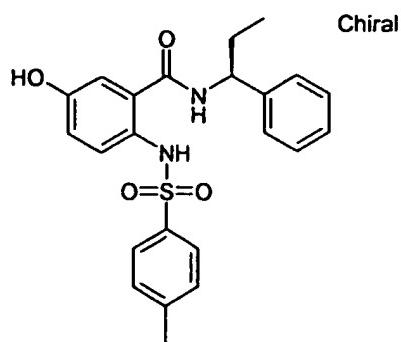


Gemäß der allgemeinen Vorschrift 7 wurden folgende weitere Beispiele hergestellt:

Beispiel	Struktur	Masse (ES)
146		377 (M+1)
147	 Chiral	377 (M+1)
148	 Chiral	391 (M+1)

149		Chiral 391 (M+1)
150		Chiral 455 (M+1)
151		Chiral 455 (M+1)

Beispiel 152: 5-Hydroxy-N-(1-phenyl-propyl)-2-(toluol-4-sulfonylamino)-benzamid



Die Verbindung wurde erhalten aus der Verbindung des Beispiels 90 durch Spaltung des Methylethers mit Bortribromid.

Pharmakologische Untersuchungen

5

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in Xenopus Oozyten exprimiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus Xenopus laevis isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten *in vitro* synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-

10 Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei

15 Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden 20 als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

25 Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [µM]
1	5,5
2	8,2
3	2,8
4	4,1

5	4,5
6	8,2
7	5,1
8	0,9
9	4,9
10	2,5
11	8,0
12	5,4
13	10,0
14	8,5
15	7,8
16	6,4
17	7,5
18	6,7
19	4,2
20	7,7
21	5,2
22	4,8
23	5,0
24	3,0
25	3,4
26	0,6
27	5,6
28	3,2
29	5,1
30	0,7
31	2,6
32	8,5
33	6,5
34	3,1
35	2,0

36	2,0
37	1,9
38	1,6
39	> 10
40	0,8
41	1,9
42	5,0
43	5,4
44	2,9
45	2,5
46	1,2
47	4,7
48	> 10
49	6,3
50	0,7
51	3,6
52	3,0
53	2,5
54	4,0
55	4,6
56	10,0
57	5,0
58	>10
59	1,7
60	0,7
61	5,6
62	3,5
63	1,7
64	0,6
65	4,8
66	4,0

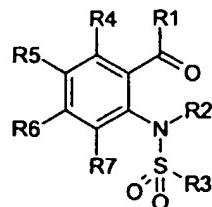
67	5,8
68	2,9
69	1,3
70	3,8
71	6,9
72	5,0
73	3,1
74	1,7
75	2,9
76	4,7
77	2,6
78	2,7
79	0,7
80	1,2
81	0,4
82	3,2
83	1,9
84	1,0
85	5,2
86	1,8
87	6,0
88	3,9
89	3,2
90	0,5
91	0,8
92	0,9
93	1,1
94	1,0
95	0,7
96	1,0
97	0,9

98	2,0
99	0,9
100	1,6
101	0,9
102	0,7
103	1,4
104	1,0
105	2,6
106	3,8
107	0,9
108	1,2
109	1,1
110	1,0
111	1,7
112	0,5
113	2,6
114	1,4
115	2,4
116	1,1
117	2,4
118	2,2
119	2,7
120	1,4
121	0,6
122	1,2
123	2,9
124	1,0
125	1,8
126	0,6
127	3,3
128	2,2

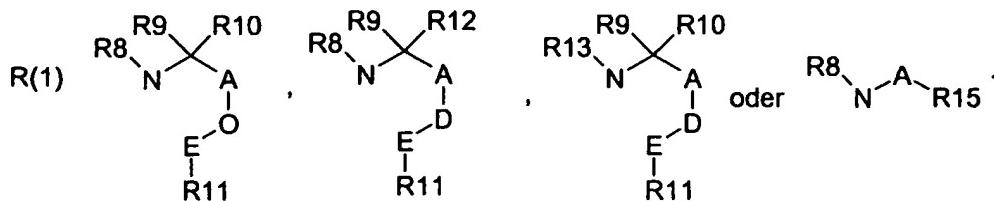
129	1,3
130	0,7
131	0,7
132	1,0
133	1,4
134	0,9
135	1,2
136	0,9
137	2,4
138	1,8
139	1,0
140	1,4
141	1,1
142	0,7
143	3,6
144	2,8
145	2,6
146	2,5
147	3,8
148	2,1
149	2,2
150	0,3
151	1,5
152	2,6

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten:



10

A $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

O Sauerstoff;

D eine Bindung oder Sauerstoff;

15 E $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$;

m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(8) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R}(14)$;

p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(14) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,

20 wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, CONH_2 , COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25

- R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
- R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
5 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl, Naphthyl, Thienyl,
Furyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyrimidyl,
wobei Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrazinyl,
Pyridazinyl und Pyrimidyl unsubstituiert sind oder substituiert
15 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe,
NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
und Methylsulfonylamino;
- 20 R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-
Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
25 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) C_pH_{2p}-R(14');
p = 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
R(14') Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Tetrahydrofuranyl,
30 Tetrahydropyrananyl, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

5 R(15) Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

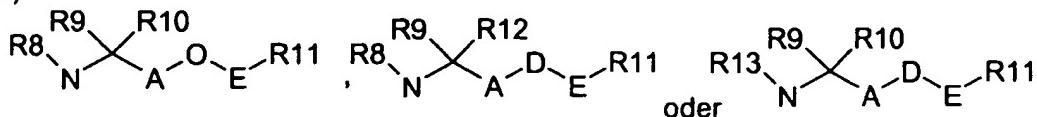
R(3) Alkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

10 Phenyl oder Naphthyl,
wobei Phenyl oder Naphthyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

15 R(4), R(5), R(6) und R(7)
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
20 und Methylsulfonylamino;
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten:

R(1)



25 A -C_nH_{2n}-;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

O Sauerstoff;

D eine Bindung oder Sauerstoff;

E -C_mH_{2m}-;

- m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- R(8) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder C_pH_{2p} -R(14);
- p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- R(14) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
5 wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
10 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;
- R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
15 wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,
20 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe,
NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
25 und Methylsulfonylamino;
- R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-
Atomen, Aryl oder Heteroaryl,
wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert
30 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,

CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,

Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) CpH_{2p}-R(14');

5 p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(14') Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Tetrahydrofuranyl,

Tetrahydropyran, Aryl oder Heteraryl,

wobei Aryl und Heteraryl unsubstituiert sind oder substituiert

mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,

CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,

Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

15 R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,

CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit

1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

20 Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂,

CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

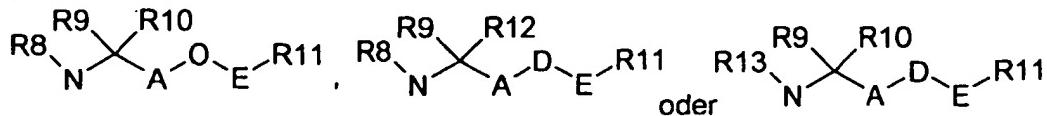
Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl

25 und Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, worin bedeuten:

R(1)

A $-C_nH_{2n}-$;

5 n 0, 1, 2 oder 3;

O Sauerstoff;

D eine Bindung oder Sauerstoff;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0, 1, 2 oder 3;

10 R(8) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

R(10) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

15 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;20 R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;R(13) CpH_{2p}-R(14');

p 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

R(14') Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Tetrahydrofuranyl,
Tetrahydropyranyl, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert

5 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

10 R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,
CF₃, OCF₃, NO₂, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder

15 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

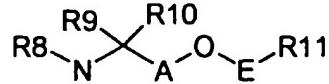
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂,
CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

20 mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3, worin bedeuten:

25 R1



A -C_nH_{2n}-;

n = 0, 1 oder 2;

30 O Sauerstoff;

E $-C_mH_{2m}-$;

m 0 oder 1;

R(8) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

5 R(10) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen

R(11) Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-

10 Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(2) Wasserstoff;

R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3

15 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, COMe, CONH₂, COOMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C- Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

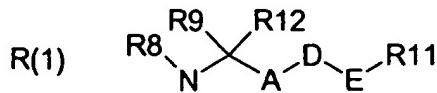
R(4), R(5), R(6) und R(7)

20 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

25

5. Verbindungen der Formel I nach Ansprüche 1 - 3, worin bedeuten:



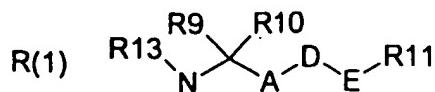
30

A $-C_nH_{2n}-$;

- n 0, 1 oder 2;
- D eine Bindung oder Sauerstoff;
- E $-C_mH_{2m-}$;
- m 0 oder 1;
- 5 R(8) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R(11) Phenyl oder Pyridyl,
 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert
 mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
 bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe, OH, Alkyl mit 1,
 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
 Methylsulfonylamino;
- 10 R(12) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl;
- 15 R(2) Wasserstoff;
- R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,
 wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃,
 OCF₃, COMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 20 R(4), R(5), R(6) und R(7)
 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COMe,
 CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder
 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
 Methylsulfonylamino;
- 25 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3, worin bedeuten:

100

A $-\text{C}_n\text{H}_{2n};$

n = 0, 1 oder 2;

5 D eine Bindung oder Sauerstoff;

E $-\text{C}_m\text{H}_{2m};$

m = 0 oder 1;

R(9) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(10) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

10 R(11) Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-

Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

15 R(13) $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R}(14');$

p = 0, 1, 2, 3 oder 4;

R(14') Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, CONH₂,

COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2,

3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl

und Methylsulfonylamino;

25 R(2) Wasserstoff;

R(3) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 ,

OCF_3 , COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-

- Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
R(4), R(5), R(6) und R(7)
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOMe,
- 5 CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;
- sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- 10 7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und
ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.
- 15 8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer
Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder
eines physiologisch verträglichen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit
pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch
einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.
- 20 9. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur
Herstellung eines Medikaments mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und
Prophylaxe von K⁺-Kanal medierten Krankheiten.
- 25 10. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur
Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von
Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden
können.
- 30 11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur
Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-

Arrhythmien.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.
13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.
14. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
15. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/21 C07C311/29 C07D213/56 C07C311/08 C07D233/64
 C07D235/16 C07D307/54 C07D277/30 C07D215/14 C07D231/12
 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OTT H ET AL: "TETRAHYDROISOQUINO'2,1-D!'1,4!BENZODIAZEPINES, SYNTHESIS AND NEUROPHARMACOLOGICAL ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 11, June 1968 (1968-06), pages 777-787, XP002089079 ISSN: 0022-2623 abstract Verbindungen, in denen R für NHTs steht page 783; table VI US 3 497 529 A (OTT HANS) 24 February 1970 (1970-02-24) abstract claims column 4; example 2 —	1-8,14
X		1-8,14

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

5 September 2002

Date of mailing of the International search report

23/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04138

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMABS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus Ohio; SUNA, E; TRAPENCIERIS, P: "Synthesis of racemic 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their resolution" XP002212428 abstract & CHEM. HETEROCYCL.COMPD. (N.Y.), vol. 36, no. 3, 2000, pages 287-300, —	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,COLUMBUS, OHIO, US; XP002212429 ORDER NUMBERS:T0505-8225, T0508-7803,T0505-5238,T0505-5993,T0506-241 6,T0505-4430,T0505-5079,T0505-5234,T0505- 688,T0505-4420,T0505-9116,T0505-5674,T0505- 6253,T0505-6260,T0505-4976,T0505-5158, T0505-5318,T0505-4968 & "ENAMINE PRODUCT LISTING" 15 November 2001 (2001-11-15) , AMBINTER , 46, QUAI LOUIS BLERIOT, PARIS; F-75016, FRANCE —	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COMLUMBUS, OHIO, US; XP002212430 Order number: 7113280035,T0505-4515 & "Ambinter: Exploratory Library" 21 January 2002 (2002-01-21) , AMBINTER , 46,QUAI LOUIS BLERIOT,PARIS, F-75016,FRANCE —	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002212431 Order Number: NS 63996 & "Pharma Library Collection" 14 May 2001 (2001-05-14) , NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC. , 625 CLYDE AVE, MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213, USA —	1
Y	DE 199 47 457 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 April 2001 (2001-04-05) abstract examples claims —	1-14 —

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04138

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 221 866 B1 (STILZ HANS ULRICH ET AL) 24 April 2001 (2001-04-24) abstract claims examples _____	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/04138

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 3497529	A	24-02-1970	NONE			
DE 19947457	A	05-04-2001	DE AU BR CZ WO EP NO	19947457 A1 7777800 A 0014465 A 20021144 A3 0125189 A1 1222163 A1 20021398 A		05-04-2001 10-05-2001 11-06-2002 12-06-2002 12-04-2001 17-07-2002 31-05-2002
US 6221866	B1	24-04-2001	DE AU BR CN CZ WO EP NO TR	19929076 A1 5531800 A 0011938 A 1358172 T 20014523 A3 0100573 A1 1194403 A1 20015816 A 200103701 T2		28-12-2000 31-01-2001 19-03-2002 10-07-2002 17-04-2002 04-01-2001 10-04-2002 29-11-2001 21-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Altenzeichen
PCT/EP 02/04138

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07C311/21	C07C311/29	C07D213/56	C07C311/08	C07D233/64

C07D235/16 C07D307/54 C07D277/30 C07D215/14 C07D231/12

A61K31/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OTT H ET AL: "TETRAHYDROISOQUINO'2,1-D!'1,4!BENZODIAZEPINES, SYNTHESIS AND NEUROPHARMACOLOGICAL ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 11, Juni 1968 (1968-06), Seiten 777-787, XP002089079 ISSN: 0022-2623 Zusammenfassung Verbindungen, in denen R für NHTs steht Seite 783; Tabelle VI —	1-8,14
X	US 3 497 529 A (OTT HANS) 24. Februar 1970 (1970-02-24) Zusammenfassung Ansprüche Spalte 4; Beispiel 2 —	1-8,14

-/-

<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>	Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :			
'A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist			
'E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist			
'L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)			
'O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht			
'P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist			
			'T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
			'X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
			'Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
			'Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
5. September 2002	23/09/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/04138

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CHEMABS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus Ohio; SUNA, E; TRAPENCIERIS, P: "Synthesis of racemic 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their resolution" XP002212428 Zusammenfassung & CHEM. HETEROCYCL.COMPD. (N.Y.), Bd. 36, Nr. 3, 2000, Seiten 287-300, —	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,COLUMBUS, OHIO, US; XP002212429 ORDER NUMBERS:T0505-8225, T0508-7803,T0505-5238,T0505-5993,T0506-241 6,T0505-4430,T0505-5079,T0505-5234,T0505-3 688,T0505-4420,T0505-9116,T0505-5674,T0505 -6253,T0505-6260,T0505-4976,T0505-5158, T0505-5318,T0505-4968 & "ENAMINE PRODUCT LISTING" 15. November 2001 (2001-11-15) , AMBINTER , 46, QUAI LOUIS BLERIOT, PARIS; F-75016, FRANCE —	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,COMLUMBUS,OHIO,US; XP002212430 Order number: 7113280035,T0505-4515 & "Ambinter: Exploratory Library" 21. Januar 2002 (2002-01-21) , AMBINTER , 46,QUAI LOUIS BLERIOT,PARIS, F-75016,FRANCE —	1
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,COLUMBUS,OHIO,US; XP002212431 Order Number: NS 63996 & "Pharma Library Collection" 14. Mai 2001 (2001-05-14) , NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC. , 625 CLYDE AVE, MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213, USA —	1
Y	DE 199 47 457 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. April 2001 (2001-04-05) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche —	1-14 -/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/04138

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 221 866 B1 (STILZ HANS ULRICH ET AL) 24. April 2001 (2001-04-24) Zusammenfassung Ansprüche Beispiele -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Ablenzeichen

PCT/EP 02/04138

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3497529	A	24-02-1970	KEINE			
DE 19947457	A	05-04-2001	DE AU BR CZ WO EP NO	19947457 A1 7777800 A 0014465 A 20021144 A3 0125189 A1 1222163 A1 20021398 A		05-04-2001 10-05-2001 11-06-2002 12-06-2002 12-04-2001 17-07-2002 31-05-2002
US 6221866	B1	24-04-2001	DE AU BR CN CZ WO EP NO TR	19929076 A1 5531800 A 0011938 A 1358172 T 20014523 A3 0100573 A1 1194403 A1 20015816 A 200103701 T2		28-12-2000 31-01-2001 19-03-2002 10-07-2002 17-04-2002 04-01-2001 10-04-2002 29-11-2001 21-05-2002